Aus der Abteilung Dermatologie II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Adam
der Hautklinik der Universität Tübingen

Zum Aussagewert des freien Carnitins im Seminalplasma

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HEINZ MEIROSE
aus Essen

1984

Aus der Abteilung Dermatologie II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Adam
der Hautklinik der Universität Tübingen

Zum Aussagewert des freien Carnitins im Seminalplasma

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HEINZ MEIROSE
aus Essen

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Schieferstein
2. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Lüders

---

gedruckt bei H.-J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	
2.	Theoretische Grundlagen und bisherige Untersuchungen	4
2.1.	Biochemische und physiologische Bedeutung des Carnitins	4
2.2.	Bildungsstätte des Carnitins	6
2.3.	Differenzierung des Carnitingehalts der Spermatozoen und des Seminalplasmas	9
2.4.	Korrelation des Carnitinwertes mit anderen Spermiogrammparametern	11
2.4.1.	Korrelation des Carnitinwertes mit der Motilität und der Spermiendichte	11
2.4.2.	Korrelation mit dem Volumen und dem pH	13
2.4.3.	Korrelation mit der Initialfruktose und dem Citrat	13
2.5.	Beziehungen zwischen Carnitingehalt, Testosteronspiegel und Spermienreifung	14
2.6.	Zum Carnitingehalt bei Azoo-, Kryptozoo- und Oligozoospermie	15
2.7.	Weitere Untersuchungen	16
2.7.1.	Zum Carnitingehalt bei Varikozele	16
2.7.2.	Zum Carnitingehalt bei Entzündungen der männlichen Adnexe	16
2.7.3.	Konstanz des Carnitinwertes	17

Seite

3. Material und Methode 18

3.1. Patienten 18

3.2. Auswahl der Untersuchungsgruppen 18

3.3. Bestimmung des Carnitinwertes 19

3.4. Erhebung weiterer Variablen 20

3.5. Statistische Methoden 20

3.5.1. Querschnittsuntersuchungen 20

3.5.2. Längsschnittuntersuchungen 21

4. Ergebnisse 23

4.1. Zur Karenzzeit 23

4.2. Zum makroskopischen Befund 23

4.2.1. Volumen 23

4.2.2. pH, Verflüssigungszeit und Viskosität 25

4.3. Zum mikroskopischen Befund 25

4.3.1. Spermiendichte 25

4.3.2. Samenreifungsreihe 28

4.3.3. Motilität 29

4.3.4. Weitere Ergebnisse zu mikroskopischen Befunden 32

4.4. Zur Morphologie 32

4.5. Befunde zu Parametern der akzessorischen Sekretion 32

4.5.1. Initialfruktose 32

4.5.2. Carnitin 33

4.5.3. Citrat 34

4.6. Zum Hormonstatus 34

4.7. Diagnosen 35

4.7.1. Idiopathische Varikozele 35

4.7.2. Samenwegsinfekt 35

4.8. Beispiele aus den Längsschnitterhebungen 36

5. Diskussion 46

5.1. Bildungsstätte des Carnitins 46

5.2. Zusammenhang des Carnitingehaltes mit der Spermiendichte und der Motilität 47

5.3. Carnitin und Volumen 48

5.4. Carnitin und Hormonstatus 48

5.5. Carnitin und Varikozele 49

5.6. Beziehungen zu weiteren Parametern der andrologischen Diagnostik 50

6. Zusammenfassung 51

7. Literaturverzeichnis 52

8. Erhebungsbogen 60

Lebenslauf 64

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0055

1. Einleitung

Neben der lange Zeit einseitig cytologischen Ausrichtung von Spermauntersuchungen, haben in den letzten Jahren biochemische Parameter einen festen Platz in der andrologischen Diagnostik eingenommen. Führt man sich vor Augen, daß in ca. 40-50% der Fälle ungewollter Kinderlosigkeit die Ursache beim Mann zu finden ist (STAUBER, 1979; FAHIMI et al. 1981), wird die Bedeutung biochemischer Parameter, die den Funktionszustand bestimmter Drüsen der männlichen Adnexe objektiv widerspiegeln, deutlich.
So finden sich einige dieser Parameter bereits in der Routinediagnostik: Die Initialfruktose gilt seit MANN (1946) als repräsentativer Parameter für die Funktionsbestimmung der Bläschendrüse, Citrat und saure Phosphatase zur anteilsmäßigen Bestimmung des Prostatasekretes am Gesamtejakulat (LUNDQUIST, 1949).

Die Aufnahme biochemischer Parameter in die andrologische Diagnostik bringt jedoch gleichzeitig einige Probleme mit sich. Zum einen wurden "Normwerte" aufgestellt, die einem häufigen Wechsel unterliegen (FREISCHEM et al., 1982), zum anderen wurde die Aussagekraft mancher Parameter überschätzt und/oder auch fehlgedeutet:
Während SCHIRREN (1982) z.B. darauf hinweist, daß der Zusammenhang zwischen Fruktosespiegel im Seminalplasma und Testosteronproduktion der Leydigschen Zwischenzellen als bewiesen angesehen werden muß, ist HEITE (1977) der Meinung, daß der Fruktosegehalt des Seminalplasmas wohl einen repräsentativen Parameter der Bläschendrüsen darstellt, im allgemeinen jedoch keine direkten Rückschlüsse auf den Androgenspiegel des Patienten gestattet.

Im andrologischen Labor der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird neben der Initialfruktose und dem Citrat seit ca. vier

Jahren ein weiterer Parameter zur akzessorischen Sekretion erhoben: das Carnitin.
Carnitin wird im Nebenhoden gebildet und/oder konzentriert und gilt für einige Autoren als repräsentativer Parameter für die Funktion des Nebenhodens (WETTERAUER und HEITE, 1976, 1978, 1980; SOUFIR et al., 1981). Zum Carnitin bestehen bereits eine Vielzahl von Untersuchungen. So bemühte man sich zum Beispiel, den Ursprungsort des Carnitins abzuklären (MARQUIS und FRITZ, 1965; BROOKS et al., 1974; CASILLAS et al., 1972, 1973, 1975a, 1975b, 1979; LEWIN et al., 1976, 1979; BÖHMER et al., 1978b, 1978c, 1979; HINTON et al., 1979; FAHIMI et al., 1981). Andere Gruppen (z.B. BREMER, 1977; CASILLAS et al., 1972, 1973, 1975a;JOHANSEN und BÖHMER, 1978) untersuchten die biochemische Bedeutung des Carnitins im Seminalplasma oder prüften den Zusammenhang von Carnitin mit anderen, für die andrologische Diagnostik wichtigen Parametern (z.B. WETTERAUER und HEITE, 1980).

Von speziellem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Erhebung von Normwerten. Nach HEITE (1977) ist es von besonderer Bedeutung, daß man das freie Carnitin - etwa nach der Methode von PEARSON et al. (1974) - bestimmt, weil sich freies und gebundenes Carnitin unterschiedlich verhalten.
FRENKEL et al. (1974) untersuchten 20 gesunde normosperme Patienten und fanden einen mittleren Carnitingehalt von 5,2 mg%. WETTERAUER und HEITE (1976) erzielten in ausgewählten Spermaproben mit normalen cytologischen Parametern einen Mittelwert $\bar{x}$ = 7,1 mg% bei einer Standardabweichung von etwa 2,7 einer logarithmisch normalen Verteilung. In einer folgenden Untersuchung mit ausgewählt normalen Spermaproben gibt HEITE (1977) einen Mittelwert $\bar{x}$ = 7,4 mg% bei einer Standardabweichung von s = 3,3 an. In der Praxis zeigte sich jedoch, daß gerade den "pathologischen" Carnitinwerten kaum ein Aussagewert zukommt, da "pathologische" Carnitinwerte in Arztbriefen zwar meistens erwähnt, jedoch

nicht sicher interpretiert werden können.

Im folgenden soll ein Überblick über bisherige Untersuchungen zum Carnitin gegeben werden. Desweiteren wird anhand einer größeren Stichprobe (N = 697) mittels Quer- und Längsschnittuntersuchungen der Aussagewert "pathologischer" Carnitinwerte überprüft.

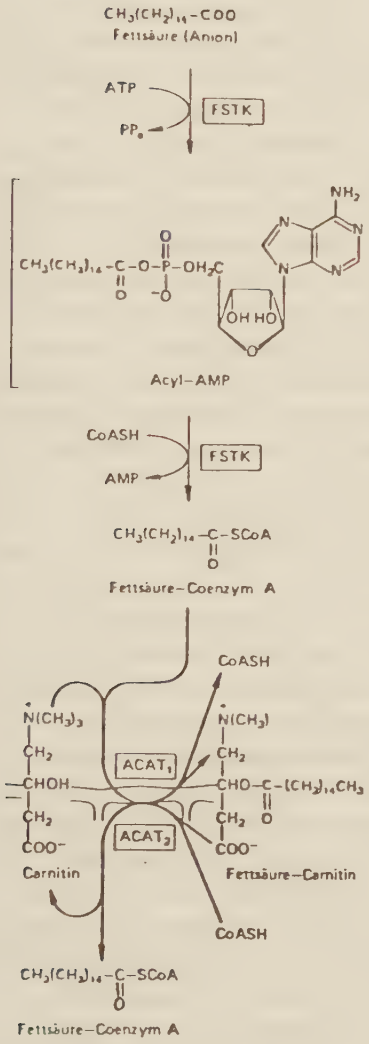
2. Theoretische Grundlagen und bisherige Untersuchungen

2.1. Biochemische und physiologische Bedeutung des Carnitins

Der eigentliche oxidative Abbau von Fettsäuren erfolgt in den Mitochondrien (s. Abb. 1). Dabei stimuliert Carnitin den Übertritt der als Acyl-CoA-Verbindungen unter ATP-Verbrauch aktivierten Fettsäuren aus dem extramitochondrialen Cytosol durch die innere Mitochondrienmembran. Die an der Außenseite der inneren Mitochondrienmembran lokalisierten Acyl-CoA-Carnitin-Acyl-Transferasen ($ACAT_1$) katalysieren die Übertragung der Acyl-Gruppen der Fettsäure-CoA-Thioester auf die Hydroxylgruppe des Carrier-Moleküls, wobei ein Fettsäure-Carnitin-Oxoester und freies Coenzym A entstehen. Möglicherweise über ein spezifisches Transportsystem wird der O-Acyl-Carnitinester durch die Innenmembran geschleust.
Auf der Innenseite der inneren Mitochondrienmembran befinden sich Acyl-Carnitin-CoA-Acyltransferasen ($ACAT_2$), die wiederum die Umesterung der Acyl-Carnitin-Oxoester auf mitochondriales Coenzym A katalysieren, womit die Aufnahme der Fettsäuren in das Mitochondrium abgeschlossen ist. Die Fettsäure CoA-Thioester können nun im Matrix-Kompartiment des Mitochondriums mit Hilfe weiterer Enzyme oxidativ abgebaut werden.
Überall dort, wo energiereiche Verbindungen in Form des ATP gebraucht werden und Fettsäuren neben Substraten der Glykolyse das Energiepotential bestimmen, dürfte dem Carnitin somit eine bedeutende Rolle zukommen.

Damit übereinstimmend stellten HARTREE und MANN (1959, 1961) fest, daß Spermatozoen mangels aus der Glykolyse bereitstehender Substrate , ersatzweise aus endogenem Cholin gewonnene Fettsäuren oxidieren können, wobei Carnitin als Cofaktor beteiligt ist.

Abbildung 1: Fettsäure-Abbau



Fettsäure-Abbau:

Aktivierung der Fettsäuren im Cytosol und Transport in die Mitochondrien. FSTK = Fettsäurethiokinase; $ACAT_1$ = Acyl-CoA-Carnitin-Acyl-Transferase; $ACAT_2$ = Acyl-Carnitin-Coenzym A-Acyl-Transferase

nach: JUNGERMANN und MÖHREK (1980), Biochemie. Springer Berlin Heidelberg New York S. 272.

Andere Autoren heben die Bedeutung des Carnitins für die Spermatozoen bei der Oxidation kleinkettiger Fettsäuren (STOREY und KEYHANI, 1974; HUTSON et al., 1977) und als Puffer für Acetyl-CoA-Einheiten (CASILLAS und ERICKSON, 1975a) hervor. Gestützt auf die Ergebnisse von ALKONY et al. (1975), daß Carnitin und Carnitin-Acyl-Transferase in großen Mengen in Skelettmuskeln zu finden ist, deren Energiequelle im wesentlichen aus Kohlehydraten besteht und daß, wie DANKS und CHAPELL (1975) zeigten, Carnitin auch in Mitochondrien von Muskelzellen zu finden ist, die keine Enzyme zur Fettsäureoxidation besitzen, halten es BÖHMER et al. (1980) für naheliegend, daß Acetyl-Carnitin als intracellulärer "Pool" aktivierter Fettsäuren dient, die in den Citrat-Zyclus eingeschleust oder zur Acetylcholinbildung genützt werden können. Sie folgern daher, daß die Hauptfunktion von Carnitin und Acetylcarnitin in einem von der Glykolyse abhängigen Gewebe wie den Spermatozoen in engem Zusammenhang mit dem Kohlenhydrat-Stoffwechsel gesehen werden muß (BÖHMER et al., 1980).

2.2. Bildungsstätte des Carnitins

Zum Bildungsort des Carnitins liegen eine Vielzahl von Untersuchungen, vor allem an Tieren vor. Einen besonders hohen Carnitingehalt im Nebenhoden von Ratten stellten schon 1965 MARQUIS und FRITZ fest. Dagegen ist der Carnitingehalt im Hodengewebe verschiedener Tiergattungen verhältnismäßig niedrig.
CASILLAS (1972) machte Versuche mit markierter Palmitinsäure bei Rinderspermien. Ausgehend von der Vermutung, daß Carnitin als Cofactor bei der Fettsäureoxidation dient, konnte er in vitro nachweisen, daß Nebenhodenspermatozoen Fettsäuren verstoffwechseln.
HAMILTON und OLSON (1976) stellten fest, daß das Carnitin im Nebenhoden in hohen Konzentrationen die O_2-Aufnahme senkt sowie die Fettsäureoxidation bei Rinderspermatozoen hemmt. Sie schlossen daraus, daß die hohe extrazelluläre

Konzentration des Carnitins seine Funktion darin habe, die "Ruhephase" der Spermatozoen zu gewährleisten.
In weiteren Versuchen stellten CASILLAS (1972, 1973), LEWIN et al. (1976) fest, daß der Carnitingehalt der Spermien auf dem Weg Hoden, Nebenhodenkopf, Nebenhodenschwanz beständig höhere Werte annimmt, wobei dementsprechend in der cauda epididymis eine Anhäufung des Carnitins erfolgt. CASILLAS (1973) berichtet von einem intrazellulären Konzentrationsanstieg in den Spermatozoen um das 20-fache.
BÖHMER et al.(1979) untersuchten die Aufnahme radiomarkierten Carnitins im Ratten-Epididymis in vitro. Höchste Konzentrationen zeigten sich im Caput- und Corpussegment. Bei Menschen fanden sie ebenfalls weitaus höhere Konzentrationen in Caput- und Corpus-Epididymis, als in irgendeinem anderen Organ.
FRENKEL et al. (1974) verglichen freies Carnitin von gesunden Spendern ($\bar{x}_c$= 5,2 mg%) mit dem von Patienten 30 Tage nach Vasektomie ($\bar{x}_c$ = 3,0 mg%). Sie kamen zu dem Schluß, daß nur 58% des freien Carnitins vom Nebenhoden stammt.
In weiteren Versuchen (LEWIN et al., 1979) erreichten die Werte der "Postvasektomie-Gruppe" bezüglich des freien Carnitins ein Drittel, hinsichtlich des Gesamtcarnitins (= Acetylcarnitin + freies Carnitin) in etwa die Hälfte der Werte einer fertilen Kontrollgruppe.
LEWIN, BEER und LUNENFELD (1976) untersuchten den Carnitingehalt im Sperma von 50 Patienten:
Bei niedrigen Fructosewerten fanden sie gehäuft niedrige Carnitinwerte. Aufgrund dieses Ergebnisses und weiterer Untersuchungen von Patienten mit obstruktiver Azoospermie (LEWIN et al., 1981b) folgern sie, daß die Bläschendrüse ebenfalls Bildungsstätte von Carnitin und demzufolge für einen großen Teil der Carnitinmenge im Ejakulat verantwortlich ist.
Der Carnitingehalt des Prostatasekretes ist demgegenüber verhältnismäßig gering:
LEWIN et al. (1981b) fanden im Seminalplasma der Postvasektomie-Gruppe eine 4-fach höhere Konzentration an freiem

Carnitin als im, durch Massage gewonnenen Prostata-Sekret. WETTERAUER und HEITE (1978, 1980) verglichen ebenfalls die durchschnittliche Konzentration des freien Carnitins nach Vasektomie mit der "normaler" Ejakulate und kommen zu dem Ergebnis, daß 94% des freien Carnitins dem Nebenhoden entstammt.

FAHIMI et al. (1981) erhoben dagegen in Längsschnittuntersuchungen die Carnitin-Werte von Patienten vor und nach Vasektomie. Die Postvasektomiewerte lagen

bezüglich des freien Carnitins bei 40%,
bezüglich des Gesamt-Carnitins bei 52%
der Werte vor Vasektomie.

Während WETTERAUER und HEITE (1978) im Carnitingehalt des Seminalplasmas einen repräsentativen Parameter für die Funktion des Nebenhodens sehen und weiter erwägen (WETTERAUER und HEITE, 1980), daß das Verhältnis der Werte der biochemischen Parameter Fructose, Citrat, Carnitin, ein brauchbarer Indikator für den Sitz obstruktiver Azoospermien sein dürfte, folgern FAHIMI et al. (1981), daß ein Teil des Carnitins im Seminalplasma aus der Bläschendrüse und/oder dem vas deferens stammt. Demzufolge kommen sie entsprechend den Ergebnissen von FRENKEL et al. (1974), JOHANSEN und BÖHMER (1979), sowie von BROOKS (1979) zu dem Schluß, daß die Erhebung der Carnitin- und Fructosewerte für Funktionsprüfungen sowohl des Nebenhodens als auch der Bläschendrüse wenig sinnvoll sind.

Aufgrund ihres methodischen Vorgehens sei noch die Untersuchung von SOUFIR et al. (1981) erwähnt: Sie verglichen die Carnitin-Werte im Seminalplasma von

(-) 27 Vätern, (Vaterschaft während der letzten 10 Jahre, normales Spermiogramm)

(-) Medizin-Studenten, (normales Spermiogramm, keine Vaterschaft)

(-) 21 vasektomierten Patienten, (Operation vor mindestens einem Jahr)

(-) fünf Männern mit obstruktiver Infertilität, (Agenesie des ductus deferens und vesicula seminalis)

Der durchschnittliche Wert des freien Carnitins der Postvasektomie-Patienten lag bei ca. 13% des Wertes der

normospermen Kontrollgruppe, der des freien Carnitins der Gruppe 4 (obstruktive Fertilität) erreichte lediglich 2% des Wertes der normospermen Vergleichsgruppe. Im Gegensatz zu FRENKEL et al. (1974) und LEWIN et al. (1976) fanden sie darüber hinaus keine Korrelation zwischen Fructose und Carnitin, sondern kommen vielmehr zu dem Ergebnis, daß der Nebenhoden im wesentlichen als Bildungsstätte des Carnitins anzusehen ist. Die Abweichung ihrer Werte von denen anderer Autoren erklären SOUFIR et al. (1981) zum einen damit, daß sie eine genauere Technik zur selektiven Bestimmung des freien L-Carnitins benutzten: SOUFIR et al. bedienten sich einer Filtriertechnik zur Deproteinisation, während FRENKEL et al. (1974) und LEWIN et al. (1976) mit Äthanol oder anderen organischen Lösungsmittel arbeiteten, von denen MITCHELL (1978) nachgewiesen hat, daß sie lipidgebundenes Carnitin lösen und somit die Werte des freien Carnitins beeinflussen können. Zum anderen wird darauf hingewiesen, daß die Carnitinwerte in den Untersuchungen von FRENKEL et al. (1974) von Männern 30 Tage nach Vasektomie erhoben wurden, während SOUFIR et al. (1981) Werte von Patienten verglichen, die vor ca. einem Jahr operiert worden waren.

2.3. Differenzierung des Carnitingehaltes der Spermatozoen und des Seminalplasma

JOHANSEN und BÖHMER (1979) untersuchten die Konzentration (µl) des Gesamtcarnitins und des Acetylcarnitins in menschlichen Spermatozoen und im Seminalplasma. In den Spermatozoen war die Konzentration 2-25 mal höher als im Seminalplasma. Darüber hinaus erreichte die Aktivität der Carnitin-Acetyl-Transferase in den Spermatozoen das 15-20-fache im Vergleich zum Seminalplasma. Der Anteil des Acetylcarnitins am Gesamtcarnitin lag in den Spermatozoen bei etwa 70%, im Seminalplasma bei nahezu 50%. Dabei erreichte der von BÖHMER et al. (1979) ermittelte Wert für die Konzentration des Gesamtcarnitins in den Spermatozoen nahezu das

100fache der von TANPHAICHITR (1977) angegebenen Werte. Der von JOHANSEN und BÖHMER (1979) ermittelte Wert für das freie Carnitin in den Spermatozoen, lag wiederum um das 4fache höher als der von FRENKEL et al. (1974) angegebene Wert.
Für das Seminalplasma geben JOHANSEN und BÖHMER (1979) einen mittleren Wert für Gesamtcarnitin von 0,4- und 0,2 mM an. Diese Werte lassen sich mit denen von TANPHAICHITR et al. (1977) vergleichen. Während diese Autoren jedoch mit vergleichbaren enzymatischen Bestimmungsmethoden arbeiteten, berichten LEWIN et al. (1976) aufgrund gaschromatographischer Verfahren von einer 4-fach höheren Konzentration des Gesamtcarnitins im Seminalplasma.
Bezogen auf das freie Carnitin im Seminalplasma geben JOHANSEN und BÖHMER (1979) mit FRENKEL et al. (1974) vergleichbare Werte an, während die von WETTERAUER und HEITE (1978) ermittelten Werte um das 10fache höher liegen.

SUTER und HOLLAND (1979) untersuchten ebenfalls den Anteil von freiem L-Carnitin, L-O-Acetylcarnitin und Gesamtcarnitin in menschlichen Spermatozoen sowie im Seminalplasma: Im Seminalplasma fand sich vorwiegend freies L-Carnitin, während sich in den Spermatozoen nahezu gleich hohe Konzentrationen an freiem L- und L-O-Acetylcarnitin fanden. Aufgrund ihrer Ergebnisse schließen sie sich der Vermutung MILKOWSKI's et al. (1976) an, daß die hohe intrazelluläre Konzentration von L-O-Acetylcarnitin als jederzeit verfügbarer "Energiespeicher" für die Spermatozoen anzusehen ist. KOHENGKUL et al. (1977) wiederum fanden gleich hohe Konzentrationen von freiem L-Carnitin und L-O-Acetylcarnitin im Seminalplasma und in Spermatozoen.

Die Vielfalt der Untersuchungen und das Spektrum unterschiedlicher Ergebnisse sind verwirrend, reflektieren jedoch letztlich den Einfluß einer Vielzahl möglicher interferierender Variablen, die die Vergleichbarkeit der Untersuchungen einschränken. Das Carnitin wurde zu unterschiedlicher Zeit post ejaculationem untersucht, unterschiedliche

Bestimmungsverfahren benutzt, Spermatozoen auf unterschiedliche Weise vom Seminalplasma getrennt etc..
SUTER und HOLLAND (1979) führen ihre differierenden Ergebnisse u.a. darauf zurück, daß andere Autoren (z.B. KOHENGKUL et al., 1977) ihre Untersuchungen mit unmittelbar nach dem Erguß auf -20°C gefrorenem Samen gemacht haben, bei tiefgefrorenen Spermatozoen jedoch mit starken Zellschäden u.a. auch der Mitochondrialmembran zu rechnen ist. So konnten sie in vergleichenden Untersuchungen mit tiefgefrorenem und frischem Sperma feststellen, daß der Carnitingehalt in Spermatozoen tiefgefrorener Ejakulate auf nahezu unmeßbare Werte abfiel.
FRENKEL und LEWIN (1979) konnten in weiteren Versuchen klären, daß sich im menschlichen Samen neben freiem Carnitin und kurzkettigem Acetylcarnitin Carnitinderivate befinden, die sich mittels enzymatischer Verfahren nicht erfassen lassen. Mit Hilfe gaschromatographischer Analysen konnte hingegen Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, und Isovalerylcarnitin im Samen fertiler und infertiler Männer nachgewiesen werden. Es sei bemerkt, daß LEWIN et al. (1979) ihre Untersuchungen ebenfalls mit zwischenzeitlich auf -80°C tiefgefrorenem Samen durchführten.

2.4. Korrelation des Carnitinwertes mit anderen Spermiogrammparametern.

2.4.1. Korrelation des Carnitingehaltes mit der Motilität und der Spermiendichte

TANPHAICHITR (1977) konnte nachweisen, daß sich die Motilität menschlicher Spermien in vitro mit Acetylcarnitin stimulieren läßt.
WETTERAUER und HEITE (1976) untersuchten die Korrelation zwischen der Motilität der Spermien und dem Gehalt an freiem Carnitin im Seminalplasma bei 360 Spermaproben. Geringe

Motilität ging bevorzugt mit niedrigen Carnitinwerten einher, während hohe Carnitinwerte überwiegend bei besserer Motilität vorkamen. Gleichzeitig verweisen WETTERAUER und HEITE (1976) jedoch darauf, daß Motilität und Spermiendichte bei unausgewählten Spermaproben eines andrologischen Krankengutes eine recht deutliche Korrelation zeigen. Der Dichte kommt hier also unter Umständen eine bedeutende Rolle als interferierende Variable zu.

BÖHMER et al. (1978a) berichten, daß die Konzentration von Acetylcarnitin und Acetylcarnitintransferase in Spermatozoen mit guter Motilität bedeutend höher liegt als in Vergleichsspermatozoen mit geringer Motilität. In weiteren Untersuchungen verglichen JOHANSEN und BÖHMER (1979) das Gesamtcarnitin, Acetylcarnitin und die Carnitin-Acetyl-Transferase und prüften etwaige Korrelationen mit der Motilität und der Spermiendichte:
Zwischen Spermienmotilität und den Konzentrationen von Acetylcarnitin, freiem Carnitin und Gesamtcarnitin im Seminalplasma zeigten sich keinerlei Korrelationen.
In den Spermatozoen korrelierte die Motilität mit der Konzentration von Acetylcarnitin ($r = 0{,}6$) und Gesamtcarnitin,aber weder mit der Konzentration des freien Carnitins noch mit der Aktivität der Acetyl-Carnitin-Transferase. JOHANSEN und BÖHMER (1979) kommen somit zu dem Ergebnis, daß der Carnitingehalt in den Spermatozoen möglicherweise ein besserer Indikator für die Funktion des Nebenhodens darstellt als das freie Carnitin im Seminalplasma.

Anhand von 400 Spermaproben stellten WETTERAUER und HEITE (1976) weiterhin fest, daß hoher Carnitingehalt im Seminalplasma und hohe Spermiendichte ebenso wie niedrige Spermiendichte und niedriger Carnitingehalt bevorzugt zusammen vorkommen. Ein Korrelationskoeffizient wird nicht angegeben. HOOK et al. (1981) konnten in ausgewählten Stichproben (Volumen = 2-6 ml, pH = 7,1-7,6, Dichte = 40-120 Mill/ml, Gesamtmotilität = 50%) eine signifikant positive

Korrelation (r = 0,35) zwischen Spermiendichte und Carnitingehalt im Seminalplasma verifizieren.

2.4.2. Korrelation des Carnitins mit dem Volumen und dem pH.

WETTERAUER und HEITE (1976) berichten von einer eindeutig negativen Korrelation zwischen Ejakulatvolumen und dem Gehalt des freien Carnitins im Seminalplasma. Eine etwaige "Verdünnungstheorie" (WETTERAUER und HEITE, 1976), daß nämlich das carnitinhaltige Nebenhodensekret bei hohem Ejakulatvolumen stark verdünnt wird und daher niedrige Carnitinwerte aufweist, wohingegen bei geringer Verdünnung mit niedrigem Ejakulatvolumen hohe Carnitinwerte meßbar würden, glauben sie aufgrund der Verteilung der Werte nicht aufrecht erhalten zu können: So fanden sich doch einige Meßwerte in Bereichen mit niedrigen Carnitinkonzentrationen und niedrigen Volumina.

Die Überprüfung pH-Wert/Carnitingehalt zeigte keinen korrelativen Zusammenhang.

2.4.3. Korrelation des Carnitingehalts mit der Initialfruktose und dem Citrat.

Wie oben berichtet, fanden LEWIN et al. (1976) eine positive Korrelation zwischen Fruktose und Carnitingehalt, womit sie ihre Hypothese, daß ein Teil des Gesamtcarnitins im Seminalplasma aus der Bläschendrüse stammt, bestätigt sahen.
WETTERAUER und HEITE (1976) fanden dagegen sowohl für Fruktose als auch für Citrat keine ins Auge fallenden Korrelationen. Dementsprechend gehen sie davon aus, daß das Seminalplasma von den Bildungsstätten der Fruktose und des Citrats unabhängige Carnitinkonzentrationen aufweist.
(siehe auch SOUFIR et al., 1981)

2.5. Beziehungen zwischen Carnitingehalt, Testosteronspiegel und Spermienreifung.

Aufgrund von Rattenversuchen kommen MARQUIS und FRITZ (1965) zu dem Ergebnis, daß das Carnitin androgenabhängig in den Epithelzellen des Nebenhodens gebildet wird: Das Carnitin im Nebenhoden kastrierter Tiere verschwand, ließ sich durch Testosterongaben jedoch wieder auf normale Werte anheben.
BROOKS, HAMILTON und MALLEK (1974) konnten die Androgenabhängigkeit im Tierversuch bestätigen. Gleichzeitig zeigte sich jedoch, daß Antiandrogene, hier Cyproteronacetat, auf den Carnitingehalt im Nebenhoden keinen Einfluß haben.
In weiteren Versuchen mit Ratten (BÖHMER et al., 1977) ließ sich die Carnitinaufnahme im Nebenhoden durch Östradiolapplikation im Vergleich zur Kontrollgruppe um 15% senken. Die darauf folgende Applikation von Testosteronpropionat steigerte die Carnitinaufnahme im Nebenhoden um das 12-fache, während die Carnitinaufnahme des Herzens durch Östrogene nur unwesentlich oder gar nicht beeinflußt werden konnte. Ohne Einfluß auf den Carnitingehalt im Nebenhoden blieb die Gabe von Hydroxyprogesteron und Progesteron.
SCHANBACHER et al. (1974) konnten Carnitin-Acetyl-Transferase in reifen Rattenhoden nachweisen; bei kastrierten Ratten oder Fällen von artefiziellem Kryptorchismus war die Carnitin-Acetyl-Transferase des Nebenhodens reduziert, ließ sich jedoch durch Testosterongaben erhöhen.

In einer aufwendigen Studie prüften Böhmer et al. (1979) die Verteilung von [^{3}H] Carnitin 93 Stunden nach Injektion von [^{3}H] Deoxycarnitin bei intakten, semikastrierten und hypophysektomierten Ratten: Während sich bei intakten Ratten hohe Konzentrationen im Lumen von caput und corpus epididymidis zeigten, sanken die Konzentrationen bei kastrierten, in noch stärkerem Ausmaß bei hypophysektomierten Ratten. Im Gegensatz dazu fand sich eine minimale, in allen drei Versuchsgruppen gleich hohe Ansammlung von [^{3}H] Carnitin im Herzmuskel. Die Ergebnisse von BÖHMER et al. (1979) sprechen dafür, daß es im Caput- und Corpusbereich

des Nebenhodens zu einer hormonabhängigen, aktiven Ansammlung von Carnitin kommt.
Reife Spermatozoen sind für Carnitin und Acetylcarnitin impermeabel (JOHANSEN und BÖHMER, 1978). Die Spermatozoen reifen jedoch während ihrer Passage durch den Nebenhoden, wobei sich die Carnitinkonzentration in den Spermatozoen um das 20-fache erhöht (CASILLAS, 1973). Entsprechend vermuten BÖHMER et al. (1979) im Carnitingehalt des Nebenhodens einen für die Reifung der Spermien notwendigen, androgenabhängigen Faktor.

Entgegen diesen Befunden kommt HEITE (1977) zu dem Schluß, daß der Carnitingehalt im Nebenhoden nicht unmittelbar androgenabhängig ist. Er stützt sich zum einen auf die Ergebnisse von BROOKS et al. (1974), daß der Carnitinwert auf Gabe von Antiandrogenen nicht unmittelbar absinkt, zum anderen verweist er darauf, daß auch beim Klinefelter Syndrom bezüglich des freien Carnitins vorzugsweise normale Werte vorkommen.

2.6. Zum Carnitingehalt bei Azoo-, Kryptozoo-, und Oligozoospermie.

KOHENGKUL et al. (1977) fanden erniedrigte Acetylcarnitinwerte bei Patienten mit Azoospermie und Oligozoospermie. Übereinstimmend mit der positiven Korrelation zwischen dem Carnitingehalt und der Spermiendichte, fanden auch WETTERAUER und HEITE (1976) bei Azoo- und Kryptozoospermie im wesentlichen unter der Norm liegende Carnitinwerte. Die Tatsache, daß trotzdem normale Werte auftauchten, führte WETTERAUER und HEITE (1976) zu der Annahme, der Carnitinwert gäbe Hinweise zu einer Differenzierung zwischen Azoospermien mit unzureichender bzw. normaler Nebenhodenfunktion.
LEWIN et al. (1981b) fanden extrem niedrige Werte für

freies Carnitin und Acylcarnitin bei Patienten mit obstruktiver Azoospermie, deren Seminalplasma im wesentlichen aus Prostatasekret bestand.
In Fällen, in denen die Oligozoospermie auf testikuläre Dysfunktion (Zustand nach Radiatio, Chemotherapie etc.) zurückgeführt werden konnte, zeigten sich in den meisten Fällen erniedrigte Konzentrationen von Acylcarnitin (LEWIN et al., 1981b). Bei gravierenden testikulären Störungen (Klinefelter, bilateraler Kryptorchismus) fanden sich dagegen gehäuft erniedrigte Werte von freiem Carnitin bei normalem Acylcarnitin. (siehe auch Kap. 2.5.)

2.7. Weitere Untersuchungen

2.7.1. Zum Carnitingehalt bei Varikozele.

WETTERAUER und HEITE (1976) fanden bei Patienten mit Varikozele eine weite Streuung der Carnitinwerte, wobei bevorzugt Werte unterhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert der normospermen Kontrollgruppe auftraten. Der Carnitingehalt gilt bei diesen Autoren somit als möglicher Indikator für den funktionellen Schweregrad einer Varikozele und die damit verbundene Beeinträchtigung der Spermienqualität.

2.7.2. Zum Carnitingehalt bei Entzündungen der männlichen Adnexe.

In einer umfangreichen Studie mit 638 Patienten (HOOK et al., 1981) zeigte sich, daß akute Entzündungen von Nebenhoden und Prostata mit erhöhten Carnitin-bzw. Citratwerten einhergingen, während bei chronischen Verlaufsformen niedrige Werte überwiegen. HOOK et al. (1981) kommen zu dem Ergebnis, daß die Bestimmung der Carnitin- und Citratwerte unter Umständen zur Verlaufsbeurteilung von Entzündungen der Adnexe geeignet sind.

2.7.3. Konstanz des Carnitinwertes

HOOK et al. (1981) fanden bei 148 Patienten ihres Kollektivs, bei denen die Ejakulatuntersuchungen in zeitlichen Abständen mehrmals wiederholt worden waren, daß in zwei Drittel der Fälle mit unverändert gebliebenen Ejakulatparametern der Carnitinwert um weniger als 10% vom Ausgangswert differierte.

3. Material und Methode

3.1. Patienten

Den unter Punkt vier folgenden Auswertungen liegen Carnitinbestimmungen bei 697 Patienten zugrunde. Um unter anderem mögliche Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf den Carnitinwert zu überprüfen, wurden von jedem Patienten bis zu neun Spermaproben erfaßt. Von diesen 697 Patienten lagen insgesamt 1386 Spermiogramme vor. Dabei handelte es sich überwiegend um Daten aus Spermaproben von Patienten, die in den Jahren 1979, 1980, 1981 die Andrologische Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik aufgesucht hatten.

3.2. Auswahl der Untersuchungsgruppen

Sämtliche Spermaproben, die in den Jahren 1979-1981 im andrologischen Labor der Universitäts-Hautklinik anfielen, wurden gesichtet. Untersucht werden sollte der Aussagewert pathologischer Carnitinwerte. Entsprechend wurden aus dem vorhandenen Datenmaterial zwei Untersuchungsgruppen gebildet:

Gruppe 1	enthielt alle Patienten mit zu niedrigen Carnitinwerten (Carnitin < 4,5 mg/dl),
Gruppe 2	enthielt sämtliche Patienten mit zu hohem Carnitinwert (Carnitin > 10,0 mg/dl.).

Die hier festgelegten Grenzen für pathologische Carnitinwerte stimmen in etwa mit den von WETTERAUER und HEITE (1976, 1978) angegebenen Werten überein. Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen richtete sich nach dem ersten Spermiogramm des jeweiligen Patienten innerhalb dieser Studie. Um den Zusammenhang zwischen Spermiendichte und Carnitingehalt weiter zu klären, wurde darüber hinaus eine dritte

Gruppe gebildet, in die sämtliche Patienten aufgenommen wurden, deren Spermiendichte < 20 Mill/ml betrug.

Gruppe 3 Spermiendichte < 20 Mill/ml
Ergebnisse dieser Gruppe werden nur bei gegebenem Anlaß diskutiert.

Während es sich bei den Gruppen eins und zwei hinsichtlich des Carnitinwertes um voneinander unabhängige Stichproben handelt, stellt die Gruppe drei im wesentlichen eine abhängige Stichprobe dar: Patienten der Gruppe drei können gleichzeitig der Gruppe eins oder zwei angehören.
Von den insgesamt 697 erfaßten Patienten ergab sich somit folgende Aufteilung:

Gruppe 1: N = 314 Patienten
Gruppe 2: N = 231 Patienten
Gruppe 3: N = 369 Patienten

Der jüngste Patient war 16, der älteste 60 Jahre alt. Das Alter sämtlicher Patienten lag im Mittel bei 31 Jahren, wobei ca. 80% der Patienten im Alter zwischen 24 und 38 Jahren waren.

3.3. Bestimmung des Carnitinwertes

Sämtliche Angaben beziehen sich auf das freie Carnitin im Seminalplasma. Der Carnitinwert wurde nach der von WETTERAUER und HEITE (1976) in Anlehnung an PEARSON et al. (1974) entwickelten Methode bestimmt. Dabei ist die Entnahmezeit der Untersuchungsprobe mit 20 Minuten post ejaculationem festgelegt. Eine detaillierte Beschreibung zur Methodik der Carnitinbestimmung im Sperma findet sich bei WETTERAUER und HEITE (1976).
Die Laborarbeiten wurden von den medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung Dermatologie II der Universitäts-Hautklinik durchgeführt.

3.4. Erhebung weiterer Variablen

Neben dem Carnitin wurden von jedem Patienten der jeweiligen Stichprobe nahezu sämtliche, für die Fertilitätsbestimmung relevanten Parameter erfaßt. Dabei handelte es sich überwiegend um routinemäßig erhobene Werte, die den vorliegenden Spermiogrammen, zusammen mit dem Carnitinwert, in einem Arbeitsgang entnommen werden konnten.
Mit dem Hinweis auf eine Kopie des Erhebungsbogens im Anhang soll auf eine Auflistung der erhobenen Variablen an dieser Stelle verzichtet werden.

3.5. Statistische Methoden

In Verbindung mit Herrn Schubring, dem ich an dieser Stelle für die Beratung und sein stetes Entgegenkommen danken möchte, wurden sämtliche Rechenoperationen am Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt.

3.5.1. Querschnittsuntersuchungen

Es liegen drei Stichproben vor, die nach den Kriterien

(1) Carnitin < 4,5 mg/dl
(2) Carnitin > 10,0 mg/dl und
(3) Spermiendichte < 20 Mill/ml

erstellt wurden. Neben dem Carnitinwert wurden für jeden Patienten der entsprechenden Stichprobe weitere, für die Fertilitätsbestimmung wichtige Parameter erfaßt.
In Querschnittsuntersuchungen soll geprüft werden, ob sich die zwei bzw. drei Gruppen hinsichtlich der erhobenen Variablen voneinander unterscheiden. In einem ersten

Rechengang wurden somit für jede Variable der entsprechenden Gruppen Kenngrößen der deskriptiven Statistik berechnet, um einen Eindruck von der Verteilung der Variablen in den jeweiligen Gruppen zu bekommen. Im einzelnen wurden berechnet der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s) und der Median (Md).
In einem zweiten Rechengang wurde überprüft, ob bezüglich der erhobenen Variablen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen eins (Carnitin < 4,5 mg/dl) und zwei (Carnitin > 10,0 mg/dl) bestehen. Da wir es in diesen beiden Gruppen lediglich mit zu niedrigen bzw. zu hohen Carnitinwerten zu tun haben, handelt es sich somit um einen Extremgruppen-Vergleich. Als Prüfgrößen wurden, abhängig vom Skalenniveau und der Stichgruppengröße, folgende Testverfahren verwendet:

(1) T-Test; in Fällen, in denen der F-Test signifikant ausfiel, wurde mit dem Aspin Welch Test gearbeitet.
(2) Z-Test
(3) F-Test
(4) Wilcoxon-Test
(5) U-Test von MANN und WHITNEY.

Ergebnisse auf dem 5% Niveau werden im folgenden als "noch signifikant", auf dem 1% Niveau als "signifikant" und bei einem p = 0,001 als "hoch signifikant" bezeichnet.

3.5.2. Längsschnittuntersuchungen

Von den Patienten der einzelnen Stichgruppen wurden in der Regel in zeitlichen Abständen mehrere, bis zu maximal neun Spermiogramme erfaßt. Somit konnte gegebenenfalls der Einfluß therapeutischer Maßnahmen auf den Carnitingehalt untersucht werden.
Konkret wurden die Carnitinwerte von Patienten mit Varikozele prae und post operationem verglichen und auf

Signifikanz überprüft. Geprüft und verglichen wurden außerdem die Carnitinwerte von Patienten mit Samenwegsinfekt vor und nach Behandlung mit Antibiotika. Statistisch handelt es sich hier um Mittelwertsvergleiche unter Verwendung des T-Tests zur Signifikanzprüfung.
Weiterhin überprüft wurde, ob mit dem Auftreten von Leucozyten oder Zellen der Samenreifungsreihe im Seminalplasma eine Änderung des Carnitinwertes einhergeht. Statistisch wurde hier mit der punktbiserialen Korrelation gearbeitet.

4. Ergebnisse

Im folgenden werden die Ergebnisse zu den einzelnen Variablen in der Reihenfolge ihrer Auflistung im Erhebungsbogen (siehe Anhang) dargestellt. Sämtliche Werte beziehen sich auf die zwei bzw. drei Untersuchungsgruppen:

Gruppe 1: Carnitin < 4,5 mg/dl
Gruppe 2: Carnitin > 10,0 mg/dl
Gruppe 3: Spermiendichte < 20 Mill/ml

Erhebungen zur Hoden-Histologie, zur Diagnose und Therapie, die sich zum Teil aufgrund mangelnder Angaben in den Krankenunterlagen nicht verwerten ließen, fehlen in der Auswertung.

4.1. Zur Karenzzeit

Da den Patienten in der Regel auferlegt wurde, eine drei- bis fünftägige Karenzzeit einzuhalten, lag der Mittelwert der Karenzzeit über alle Gruppen (N = 697) bei 5 ± 2 Tagen ($\bar{x} \pm s$).
Zwischen den Gruppen zeigte sich, wie zu erwarten, kein signifikanter Unterschied.

4.2. Zum makroskopischen Befund

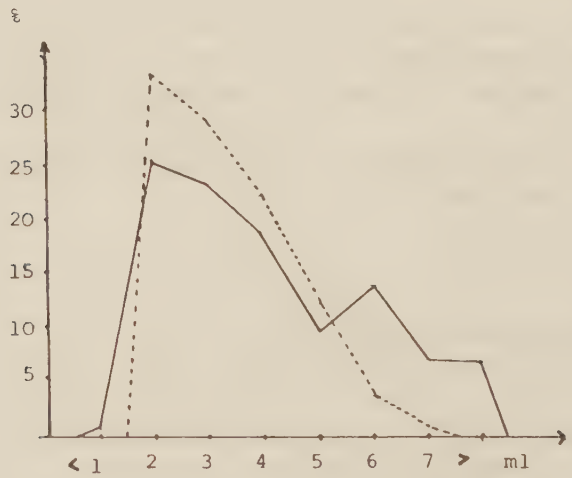
4.2.1. Volumen

Das durchschnittliche Spermavolumen lag in Gruppe

(1) bei $\bar{x}$ = 4,2 $\pm$ 1,9 ml; Median (Md) = 4,0 ml
(2) bei $\bar{x}$ = 3,5 $\pm$ 1,3 ml; Median (Md) = 3,0 ml

Die Mittelwertdifferenz zwischen den Gruppen eins (Carnitin < 4,5 mg/dl) und zwei (Carnitin > 10,0 mg/dl) ist hoch signifikant (p = 0,001), d.h. die Patienten der Gruppe mit erniedrigten Carnitinwerten zeigten signifikant höhere Samenvolumina als Patienten der Gruppe zwei mit erhöhten Carnitinwerten.
In der Gruppe eins findet sich nur ein Patient mit erniedrigtem Ejakulatvolumen unter 1,5 ml. Dagegen zeigten 61 Patienten (= 19%) ein erhöhtes Volumen über 6 ml. In der Gruppe zwei zeigen 12 Patienten (= 15%) ein Volumen über 6 ml.
Die Ergebnisse der Gruppen eins und zwei werden im Polygonzug der Abbildung zwei dargestellt.

Abb. 2: Volumen



Gruppe 1 (N = 310): ——— Carnitin < 4,5 mg/dl
Gruppe 2 (N = 227): ····· Carnitin > 10,0 mg/dl

4.2.2. pH, Verflüssigungszeit und Viskosität

Bezüglich aller drei Parameter fand sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Der pH der Gruppe 1 lag im Mittel bei

$$7{,}4 \pm 0{,}28 \quad (\bar{x} \pm s;\ Md = 7{,}5;\ n = 314),$$

in der Gruppe 2 bei

$$7{,}4 \pm 0{,}29 \quad (\bar{x} \pm s;\ Md = 7{,}5;\ n = 231).$$

pH-Werte im Bereich zwischen 7,2 und 7,7 hatten 82% der Gruppe 1 und 86% der Gruppe 2.

Die Verflüssigungszeit war in den Gruppen vorwiegend normal. Nur 13% (41 Patienten) der Patienten der Gruppe 1 und 12% (28 Patienten) der Gruppe 2 zeigten eine verlängerte Verflüssigungszeit.
Bezüglich der Viskosität zeigte sich für die Gruppen 1 und 2 ein völlig gleiches Verteilungsbild: jeweils

86% hatten eine normale,
13% eine erhöhte und
1% eine erniedrigte Viskosität.

4.3. Zum mikroskopischen Befund

4.3.1. Spermiendichte

Die Verteilung der Spermiendichte in den Gruppen 1 und 2 ergab folgende Werte:

Tab. 1: Spermiendichte der Gruppe 1 und 2

Gruppe 1 (n = 314)	Gruppe 2 (n = 231)
$\bar{x}$ = 18,5 Mill/ml	$\bar{x}$ = 91,3 Mill/ml
s = 27,8 Mill/ml	s = 86,0 Mill/ml
Md = 8,0 Mill/ml	Md = 72,0 Mill/ml

In beiden Gruppen zeigt sich eine hohe Streuung. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist hochsignifikant (p = 0,001). Patienten der Gruppe 2 mit erhöhten Carnitinwerten hatten signifikant höhere Spermiendichten als Patienten der Gruppe 1.
68% (= 213 Patienten) der Patienten der Gruppe 1 mit einem Carnitinwert < 4,5 mg/dl hatten gleichzeitig eine Spermiendichte < 20 Mill/ml, wovon 106 Patienten und damit 33% der Gruppe 1 eine Dichte < 1 Mill/ml vorwiesen. Bei 68 dieser Patienten ließen sich gar keine Spermien nachweisen, 29 zeigten vereinzelt, 9 Patienten mehr als vereinzelt Spermien/Blickfeld.

In der Gruppe 2 fanden sich dagegen nur 32 Patienten (= 14%) mit einer Spermiendichte < 20 Mill/ml, darunter lediglich 6 Patienten (= 3%) mit einer Kryptozoospermie.
Der Anteil der Patienten mit einer Spermiendichte < 40 Mill/lag bei 31% (= 72 Patienten), während 55% (= 128 Patienten) eine Spermiendichte > 60 Mill/ml aufwiesen.
Abbildung 3 und 4 verdeutlichen die Ergebnisse der Gruppen 1 und 2.
Die Mittelwertdifferenz hinsichtlich der Spermiendichte/ml zwischen den Gruppen 1 und 2 bestätigt sich auch in der Gesamtzahl (Mill.) der Spermien:

Tab. 2: Gesamtzahl der Spermien (Mill.pro Ejakulat)

Gruppe 1 (n = 314)	Gruppe 2 (n = 231)
$\bar{x}$ = 81 Millionen	$\bar{x}$ = 301 Millionen
s = 136 Millionen	s = 294 Millionen
Md = 28 Millionen	Md = 226 Millionen

Abb. 3: Verteilung der Spermiendichte/ml
in der Gruppe 1 (Carnitin < 4,5 mg/dl)

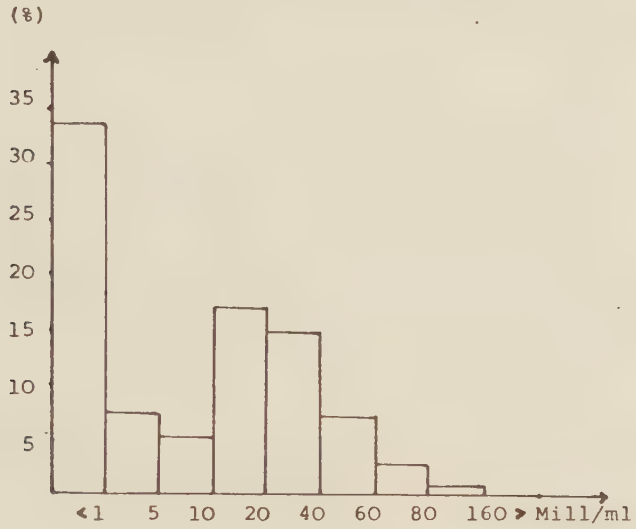
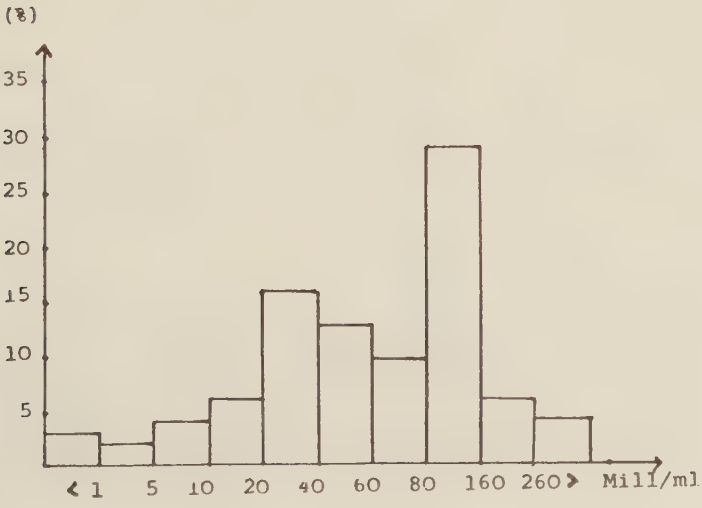


Abb. 4: Verteilung der Spermiendichte/ml
in der Gruppe 2 (Carnitin > 10,0 mg/dl)



4.3.2. Samenreifungsreihe

Das Auftreten von Zellen der Samenreifungsreihe/Bf wurde klassifiziert in:

0 = keine Zellen der Samenreifungsreihe/Blickfeld
= 0/Bf

1 = ganz vereinzelt Zellen der Samenreifungsreihe/Bf
= ca. 1 Zelle auf 2-3 Blickfelder

2 = vereinzelt Zellen der Samenreifungsreihe/Bf
1-3 Zellen/Bf

3 = einige Zellen der Samenreifungsreihe/Bf
= bis zu 9 Zellen/Blickfeld

4 = viele Zellen der Samenreifungsreihe/Bf
= mehr als 9 Zellen/Bf

Für die Gruppen 1 und 2 ergab sich dabei folgende Verteilung:

Tab. 3: Häufigkeit von Zellen der Samenreifungsreihe/Bf

	Gruppe 1 (n = 314) Carnitin < 4,5 mg/dl			Gruppe 2 (n = 230) Carnitin > 10,0 mg/dl	
	f	f (%)		f	f (%)
0 =	18	6	0 =	2	1
1 =	27	7	1 =	0	0
2 =	110	35	2 =	78	34
3 =	124	39	3 =	100	43
4 =	40	13	4 =	50	22
	314	100		230	100

Während 13% der Gruppe 1 keine oder nur ganz vereinzelt Zellen der Samenreifungsreihe/Bf vorwiesen, lag der Anteil der Gruppe 2 bei nur 1%. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant, d.h. Patienten der Gruppe 2 zeigten signifikant mehr Zellen der Samenreifungsreihe/Bf als

Patienten der Gruppe 1.
Desweiteren konnte mittels punktbiserialer Korrelation nachgewiesen werden, daß sich der Carnitinwert mit dem Auftreten von Zellen der Samenreifungsreihe nicht vorhersagbar ändert bzw. konstant bleibt.

4.3.3. Zur Motilität

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der 3 Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmotilität.

Tab. 4: Gesamtmotilität

Gruppe 1: 52 $\pm$ 18 % ($\bar{x} \pm s$; n = 205, Md = 52)
Gruppe 2: 54,5 $\pm$ 16,7% ($\bar{x} \pm s$; n = 224, Md = 52,5)
Gruppe 3: 49 $\pm$ 18 % ($\bar{x} \pm s$; n = 213, Md = 50)

Der Anteil der Patienten mit einer Gesamtmotilität unter 60% lag in der

Gruppe 1 bei 107 Patienten (= 52%)
(Carnitin < 4,5 mg/dl)
Gruppe 2 bei 115 Patienten (= 51%)
(Carnitin > 10,0 mg/dl)
Gruppe 3 bei 126 Patienten (= 59%)
(Spermiendichte < 20 Mill/ml)

Hinsichtlich der koordiniert progressiven Motilität zeigen die Ergebnisse ein ähnliches Verteilungsbild:

Tab. 5: koordiniert progressive Motilität

Gruppe 1: 19 $\pm$ 14 % ($\bar{x} \pm s$; n = 205, Md = 20)
Gruppe 2: 24 $\pm$ 15 % ($\bar{x} \pm s$; n = 224, Md = 20)
Gruppe 3: 13 $\pm$ 13 % ($\bar{x} \pm s$; n = 213, Md = 10)

Da der Carnitinwert mit der Spermiendichte korreliert (siehe Kap.2.4.1.), sind mögliche Mittelwertdifferenzen bezüglich der Motilität zwischen den Gruppen 1 und 2 unter Umständen eher auf gleichzeitig bestehende Unterschiede hinsichtlich der Spermiendichte zurückzuführen. Zur Signifikanzprüfung (Gesamtmotilität initial) wurden daher neue Gruppen gebildet, indem zum einen die Dichte, zum anderen der Carnitingehalt "konstant" gehalten wurde:

(A) Aus dem Patientenpool mit einer Spermiendichte < 20 Mill/ml wurden Patienten mit einem Carnitinwert < 4,5 mg/dl und Patienten mit einem Carnitinwert > 10,0 mg/dl bezüglich ihrer Motilität miteinander verglichen.

(B) Desweiteren wurden aus dem Patientenpool mit einem Carnitinwert < 4,5 mg/dl diejenigen mit einer Spermiendichte > 20 Mill/ml und die mit einer Spermiendichte < 20 Mill/ml bezüglich der Motilität auf signifikante Mittelwertdifferenzen überprüft.

Zu (A) Die Motilität der Patienten mit einer Spermiendichte < 20 Mill/ml und einem Carnitinwert < 4,5 mg/dl lag bei 49 $\pm$ 18,5% ($\bar{x} \pm s$; n = 104), die der Patienten mit einer Dichte < 20 Mill/ml und einem Carnitinwert > 10,0 mg/dl bei 42 $\pm$ 16,3% ($\bar{x} \pm s$; n = 26). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gruppen 1 und 2 (siehe oben) zeigen hier Patienten mit niedrigem Carnitingehalt bei gleichzeitig erniedrigter Spermiendichte eine höhere Gesamtmotilität als Patienten mit erhöhtem Carnitingehalt bei niedriger Spermiendichte. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant.

Zu (B) Patienten mit einem Carnitinwert < 4,5 mg/dl und einer Spermiendichte < 20 Mill/ml zeigten eine Motilität von 49 $\pm$ 18,5% ($\bar{x} \pm s$; n = 104), diejenigen mit einem Carnitinwert < 4,5 mg/dl und einer

Dichte > 20 Mill/ml einen Wert von 56 ± 17,2% ($\bar{x} \pm s$; n = 97). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant (p = 0,01).

Die Tabellen 6 und 7 fassen die Ergebnisse zusammen:

Tab. 6: Gesamtmotilität initial
Spermiendichte konstant

Dichte	Carnitin	$\bar{x} \pm s$
< 20 Mill/ml	< 4,5 mg/dl	49 ± 18,5%
< 20 Mill/ml	> 10,0 mg/dl	42 ± 16,3%

- nicht signifikant -

Tab. 7: Gesamtmotilität initial
Carnitin konstant

Dichte	Carnitin	$\bar{x} \pm s$
< 20 Mill/ml	< 4,5 mg/dl	49 ± 18,5%
> 20 Mill/ml	< 4,5 mg/dl	56 ± 17,2%

- p = 0,01 -

Während sich also die Patienten der Gruppe "Carnitin < 4,5 mg/dl" und die der Gruppe "Carnitin > 10 mg/dl" bei konstant gehaltener Dichte < 20 Mill/ml hinsichtlich der Motilität nicht signifikant voneinander unterscheiden, ließ sich für Patienten der Gruppe "Dichte < 20 Mill/ml" und denen mit einer "Dichte > 20 Mill/ml bei konstantem Carnitingehalt < 4,5 mg/dl ein signifikanter Unterschied bezüglich der Motilität nachweisen.

4.3.4. Weitere Ergebnisse zu mikroskopischen Befunden

Hinsichtlich der Vitalität der Spermatozoen (Eosintest) fand sich zwischen den Gruppen kein bedeutender Unterschied. Der Mittelwert der Gruppen lag bei 72 $\pm$ 15% ($\bar{x} \pm s$; Md = 75). Desgleichen war die Anzahl der Rundzellen mit 4 $\pm$ 2 ($\bar{x} \pm s$; Md = 3) auf alle 3 Gruppen in etwa gleich verteilt.

4.4. Zur Morphologie

Der Anteil normomorpher Spermien lag in

Gruppe 1 bei 59 $\pm$ 13% ($\bar{x} \pm s$; n = 207, Md = 60),
Gruppe 2 bei 60 $\pm$ 17% ($\bar{x} \pm s$; n = 225, Md = 64).

Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.
Auch die Verteilung der Leuco- und Erythrocyten in den Gruppen war gleichverteilt. Desweiteren konnte mittels punktbiserialer Korrelation nachgewiesen werden, daß sich der Carnitinwert mit dem Auftreten von Leucocyten im Seminalplasma nicht vorhersagbar ändert bzw. konstant bleibt.

4.5. Befunde zu Parametern der akzessorischen Sekretion

4.5.1. Initialfruktose

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Gruppen 1 und 2 hinsichtlich der erzielten Fruktosewerte:

Tab. 8:

	Gruppe 1	Gruppe 2
$\bar{x}$	2964 µg/ml	2643 µg/ml
s	1115 µg/ml	1067 µg/ml
Md	3019 µg/ml	2588 µg/ml
n	314	231

Demnach zeigen die Patienten der Gruppe 1 mit erniedrigten Carnitinwerten im Mittel höhere Fruktosewerte als Patienten der Gruppe 2 mit erhöhtem Carnitingehalt. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant ($p = 0{,}01$).

4.5.2. Carnitin

Der zu niedrige bzw. zu hohe Carnitingehalt war Kriterium für die Zuteilung in die Gruppen 1 und 2. Der Carnitinwert der Gruppe 1 lag dementsprechend bei $2{,}6 \pm 1{,}2$ mg/dl ($\bar{x} \pm s$; $n = 314$, $Md = 1{,}2$), der der Gruppe 2 dagegen bei $15{,}7 \pm 6{,}2$ mg/dl ($\bar{x} \pm s$; $n = 231$, $Md = 13{,}7$).
Von Interesse sind in diesem Zusammenhang die Werte der Gruppe 3 (Spermiendichte < 20 Mill/ml). Hier lag der Carnitingehalt im Mittel bei $4{,}7 \pm 3{,}7$ mg/dl ($\bar{x} \pm s$; $n = 369$, $Md = 3{,}8$). 213 Patienten (= 58%) der Gruppe 3 zeigten gleichzeitig einen Carnitinwert < 4,5 mg/dl. 125 (= 34%) der Patienten hatten Carnitinwerte zwischen 4,5 und 10,0 mg/dl, die übrigen 31 (= 8%) der Patienten erreichten Werte > 10,0 mg/dl.
Tab.9 faßt die Ergebnisse der Gruppe 3 zusammen.

Tab. 9: Verteilung der Carnitinwerte der Gruppe 3
Spermiendichte < 20 Mill/ml

Carnitin	f (%)	n = 369
< 4,5 mg/dl	58,0%	213
4,5 - 10,0 mg/dl	34,0%	125
> 10,0 mg/dl	8,0%	31

$\bar{x} = 4,7 \pm 3,7$

4.5.3. Citrat

Bezüglich der Citratwerte zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 10:

	Gruppe 1	Gruppe 2
$\bar{x}$	471 mg/dl	557 mg/dl
s	256 mg/dl	274 mg/dl
Md	432 mg/dl	525 mg/dl
n	313	231

4.6. Zum Hormonstatus

Bezüglich der Verteilung der FSH und LH-Werte (basal und stimuliert) sowie hinsichtlich des Prolactins, zeigten sich zwischen den Gruppen 1 und 2 keine wesentlichen Unterschiede, während die Mittelwerte des Testosterons der Gruppen 1 und 2 einen schwach signifikanten Unterschied ($p = 0,05$) zeigen. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Gruppen 1 und 2 hinsichtlich der Testosteronwerte.

Tab. 11:

	Gruppe 1	Gruppe 2
$\bar{x}$	5,5 ng/ml	6,6 ng/ml
s	2,1 ng/ml	2,6 ng/ml
Md	5,0 ng/ml	6,0 ng/ml
n	153	51

4.7. Diagnosen

4.7.1. Idiopathische Varikozele

Bei 49 Patienten der Gruppe 1 und 37 Patienten der Gruppe 2 ließ sich eine Varikozele nachweisen. In der Gruppe 3 zeigten sich 68 Patienten mit Varikozele, von denen 28 "normale" Carnitinwerte, die restlichen vorwiegend Werte < 4,5 mg/dl vorwiesen. Von 28 operierten Patienten wurden die Carnitinwerte prae und post operationem verglichen und auf Signifikanz überprüft. Von den verfügbaren Spermiogrammen post operationem wurde jeweils dasjenige mit dem vom Operationstermin größten zeitlichen Abstand gewählt. Der praeoperative Carnitinwert lag im Mittel bei 5,96 $\pm$ 3,88 mg/dl ($\bar{x} \pm s$; n = 28), der postoperative Wert bei 5,57 $\pm$ 4,74 mg/dl. Die Mittelwertdifferenz ist nicht signifikant.

4.7.2. Samenwegsinfekt

46 Patienten der Gruppe 1 und 34 der Gruppe 2 zeigten Samenwegsinfektionen. Bei 25 Patienten, die mit Antibiotika behandelt worden waren, wurden die Werte vor und nach Antibiotikabehandlung miteinander verglichen:

Der mittlere Carnitinwert vor der Behandlung lag bei 9,08 $\pm$ 4,58 mg/dl ($\bar{x} \pm s$; n = 25), der nach Antibiotikatherapie bei 8,51 $\pm$ 7,36 mg/dl. Die Mittelwertdifferenz ist auch hier nicht signifikant.

4.8. Beispiele aus den Längsschnitterhebungen

An dieser Stelle soll die Problematik, erhöhte bzw. erniedrigte Carnitinwerte zu interpretieren, anhand einiger Fallbeispiele dargestellt werden.
Auf der Abszisse wird die Anzahl der erhobenen Spermiogramme (K1 - K9) dargestellt. Der zeitliche Abstand zwischen den jeweiligen Kontrollen betrug in der Regel 1-5 Monate.
Die Ordinate zeigt die jeweils erhobenen Carnitinwerte (mg/dl), die Spermiendichte (Mill/ml) und andere im Rahmen der Fertilitätsbestimmung wichtige Parameter.
Das Auftreten von Zellen der Samenreifungsreihe wurde wie folgt klassifiziert (siehe Kap. 4.3.2.):

0 = keine Zellen der Samenreifungsreihe/Blickfeld

1 = ganz vereinzelt Zellen der Samenreifungsreihe /Blickfeld
= ca. 1 Zelle auf 2-3 Blickfelder

2 = vereinzelt Zellen der Samenreifungsreihe/Blickfeld
= 1-3 Zellen/Blickfeld

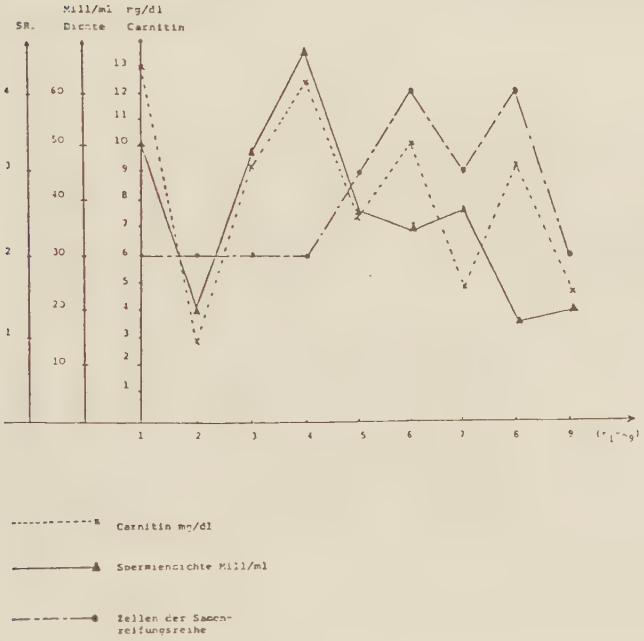
3 = einige Zellen der Samenreifungsreihe/Blickfeld
= bis zu 9 Zellen/Blickfeld

4 = viele Zellen der Samenreifungsreihe/Blickfeld
= mehr als 9 Zellen/Blickfeld

Fall A:

27-jähriger Patient. Seit 4 Jahren verheiratet, seit einem Jahr bestand unerfüllter Kinderwunsch. Anamnese und körperlicher Befund unauffällig.

Abb. 5: Verteilung der Carnitinwerte, der Spermiendichte sowie der Zellen der Samenreifungsreihe im Laufe von 9 Kontrolluntersuchungen



Wie aus Abb. 5 ersichtlich, zeigte der Carnitinwert im Fall A im Laufe der 9 Kontrolluntersuchungen eine recht starke Streuung. Auffällig ist auch die große Spannweite mit einem erhöhten Wert von 13,0 mg/dl, dem in der darauffolgenden Untersuchung ein erniedrigter Wert von 2,9 mg/dl folgt.

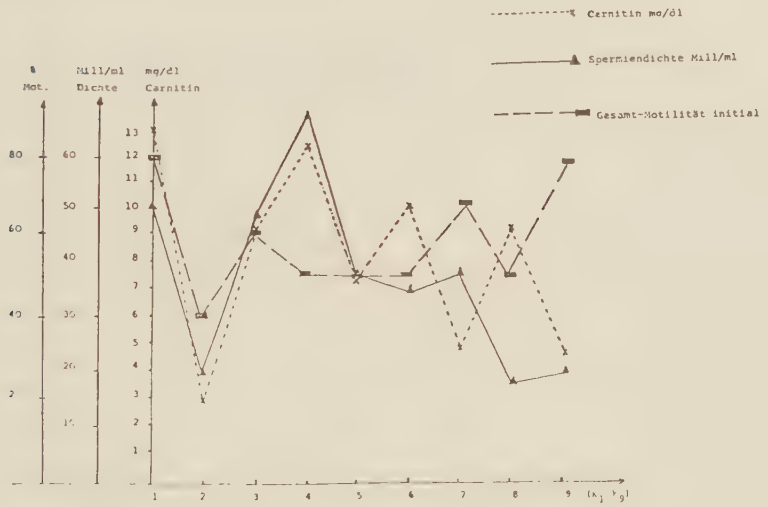
Dieser Trend, die individuelle Streuung der Carnitinwerte, wurde im wesentlichen auch durch die Analyse des gesamten "Daten-Pools" der Längsschnitterhebungen bestätigt: die Carnitinwerte der aufeinander folgenden Untersuchungen waren in der Regel signifikant erhöht bzw. erniedrigt. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Carnitinwertes zwischen den jeweiligen Kontrolluntersuchungen zeigte sich

auch in Fällen mit unverändert gebliebenen Ejakulatparametern. Eine "individuelle Konstanz" des Carnitinwertes mit einer minimalen Streuung von weniger als 10% vom Ausgangswert, wie ihn HOOK et al. (1981) in zwei Drittel ihrer Fälle beobachteten, ließ sich in unserer Studie nicht bestätigen.

Die von einigen Autoren (WETTERAUER und HEITE, 1976; HOOK et al., 1981; WETTERAUER, 1982) berichtete positive Korrelation zwischen dem Carnitin und der Spermiendichte spiegelt sich recht deutlich in den Befunden der ersten 5 Kontrolluntersuchungen, während die darauffolgenden Befunde eher divergierende Kurvenverläufe von Carnitin und Dichte (Abb.5) bei jetzt gleichsinnigem Verlauf der Kurven - Carnitin/Zellen der Samenreifungsreihe - zeigen.
Diese Tendenz, daß sich mit dem vermehrten bzw. verminderten Auftreten von Zellen der Samenreifungsreihe/Blickfeld der Carnitinwert gleichsinnig ändert, konnte jedoch bei der Analyse der Daten sämtlicher Längsschnitterhebungen mittels punktbiserialer Korrelation nicht bestätigt werden (siehe Kap. 4.3.2.).

Abb. 6 zeigt den Verlauf des Carnitinwertes des gleichen Patienten im Zusammenhang mit den Werten für die Gesamt-Motilität initial (%), sowie der Spermiendichte (Mill/ml).

Abb. 6:



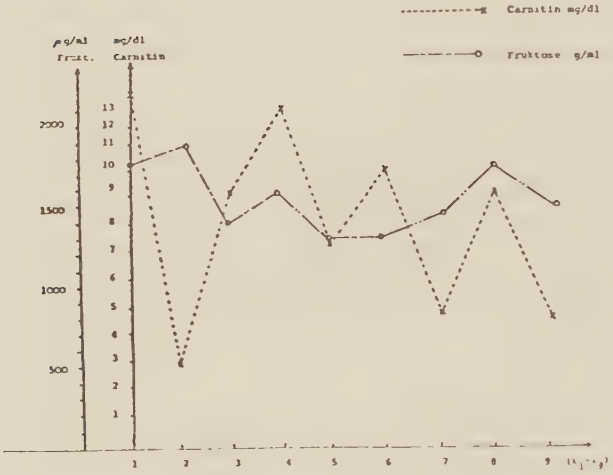
Die von WETTERAUER (1982) beschriebene, eindeutig positive Korrelation zwischen der Spermienmotilität und dem Carnitinwert läßt einen in etwa gleichsinnigen Kurvenverlauf hinsichtlich der Carnitinwerte und der Motilität erwarten. Diese Tendenz läßt sich jedoch nur an den ersten drei Kontrollbefunden bestätigen, während im weiteren Verlauf Carnitin und Motilität scheinbar unabhängig voneinander streuen.

Dieser Befund deckt sich somit eher mit den Ergebnissen unserer Untersuchung: Motilität und Carnitinwert sind voneinander unabhängig (siehe Kap. 5.2.), während der Dichte hinsichtlich des korrelativen Zusammenhangs zwischen Carnitin

und Motilität offensichtlich eine bedeutende Rolle als intervenierende Variable zukommt.

Abbildung 7 zeigt schließlich die Verteilung der Carnitin- und Fruktosewerte beim gleichen Patienten.

Abb. 7: Carnitin und Fruktose im Verlauf von 9 Kontrolluntersuchungen.



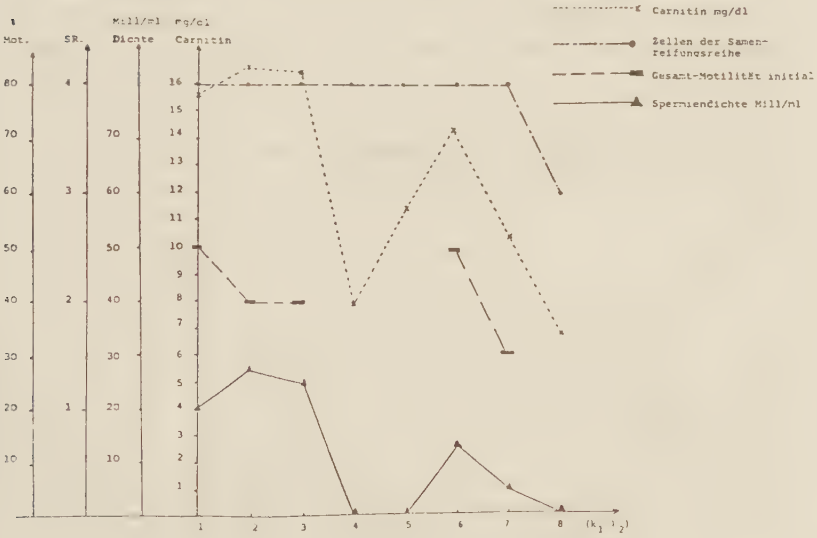
Während die Carnitinwerte eine große Streuung von erhöhten bis zu erniedrigten Werten zeigen, liegen sämtliche Fruktosewerte bei relativ kleiner Streuung im Normbereich. Eine positive Korrelation zwischen Carnitin und Fruktose, wie sie von FRENKEL et al. (1974) und LEWIN et al. (1976) berichtet wird, scheint bei einem derartigen Kurvenverlauf wenig wahrscheinlich und widerspricht den Ergebnissen unserer Querschnittsuntersuchungen (siehe Kap. 4.5.1.).

Fall B:

28-jähriger Patient. Seit 1 Jahr bestand Kinderwunsch. Als Kind Mumpsinfektion, im übrigen nie ernsthaft krank gewesen.

Diagnose: Oligo-Astheno-Teratozoospermie bei hypogonadotropem Hypogonadismus.

Abb. 8: Carnitin, Spermiendichte, Motilität sowie Zellen der Samenreifungsreihe (SR.) im Verlauf von 8 Kontrolluntersuchungen.

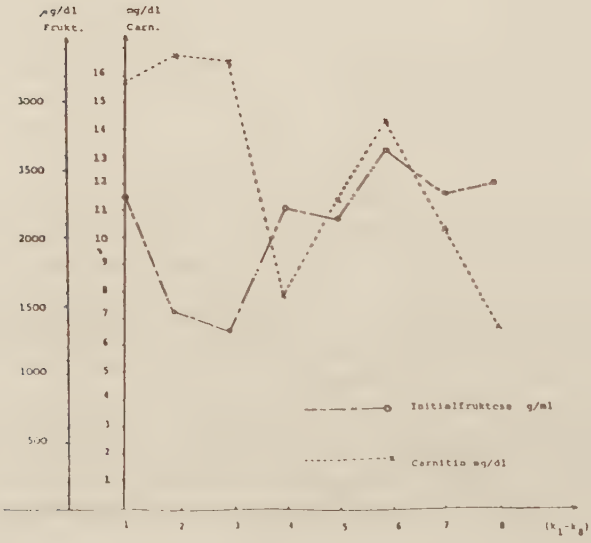


Auch hier zeigt sich im Laufe von 8 Kontrolluntersuchungen eine große Streuung der Carnitinwerte, wobei auffallend hohe Werte über 10 mg/dl dominieren.

Hinsichtlich der Spermiendichte zeigen sich dagegen vorwiegend erniedrigte Werte. Der oben beschriebene positive korrelative Zusammenhang zwischen dem Carnitin und der Spermiendichte äußert sich hier nur in einem auffallend gleich-

sinnigen Kurvenverlauf beider Variablen, d.h.,ein Anstieg bzw. Abfall des Carnitinwertes geht mit einer entsprechenden Änderung der Dichte einher. Nicht geklärt werden konnte der Grund für das gemeinsame Auftreten erhöhter Carnitinwerte bei wider Erwarten niedriger Spermiendichte.
Bezüglich der Motilität (Gesamtmotilität initial) zeigen sich entsprechend unseren Befunden (siehe Kap. 4.3.3.) durchweg erniedrigte Werte gepaart mit einer niedrigen Spermiendichte, während die vorwiegend erhöhten, stark streuenden Carnitinwerte offensichtlich keine Beziehung zur Motilität der Spermien aufweisen.
Wie im Fall A zeigt sich auch hier keine eindeutige Beziehung im Verlauf der Carnitinwerte und der Zellen der Samenreifungsreihe (Abb.8), sowie von Carnitin und Fruktose (Abb. 9).

Abb. 9: Carnitin- und Fruktosewerte im Verlauf von 8 Kontrolluntersuchungen



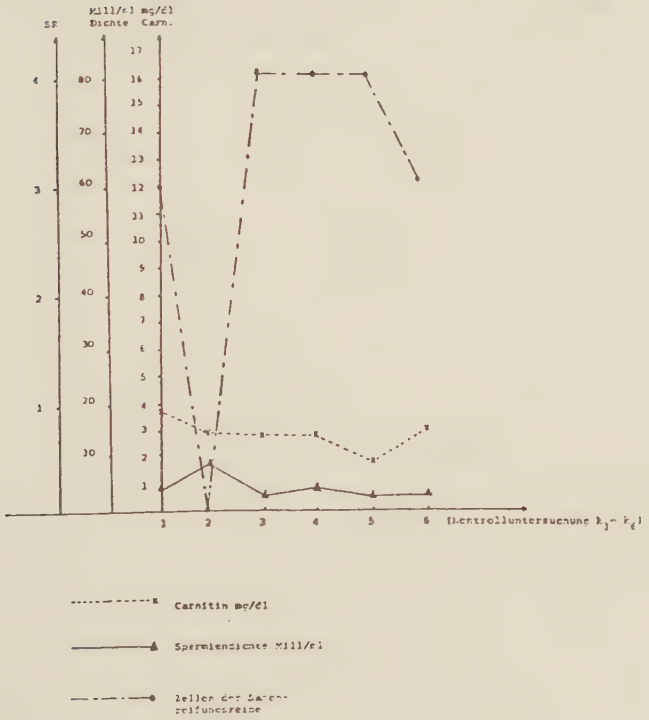
Fall C:

29-jähriger Patient.

Diagnose: Oligo-Astheno-Teratozoospermie unklarer Genese. Normogonadotrope Reaktion für FSH, Serumtestosteron und Prolactin im Normbereich.

Der Patient ist Vater eines 2-jährigen Jungen. Seit einem halben Jahr bestand erneut Kinderwunsch.

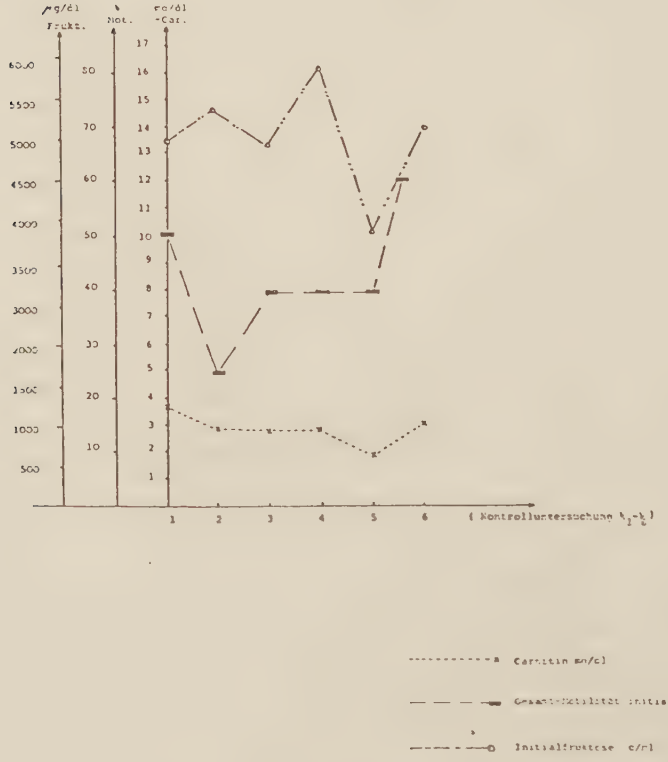
Abb. 10: Verteilung der Carnitinwerte, der Spermiendichte sowie der Zellen der Samenreifungsreihe (SR.) im Verlauf von 6 Kontrolluntersuchungen



Der korrelative Zusammenhang zwischen Carnitin und Spermiendichte zeigt sich deutlich im Auftreten niedriger Carnitinwerte gepaart mit einer niedrigen Spermiendichte, während ein Zu- oder Abnahme der Zellen der Samenreifungsreihe keinen Einfluß auf den Carnitinwert zu haben scheint (Abb. 10).

Hinsichtlich der Motilität (Abb. 11) zeigt sich auch hier entsprechend unseren Ergebnissen der Querschnittuntersuchungen (Kap. 4.3.3.) eine im wesentlichen geringe Motilität gepaart mit einer niedrigen Spermiendichte und davon unabhängige Carnitinwerte.

Abb. 11: Verteilung der Motilität, der Carnitin- und Fruktosewerte im Laufe von 6 Kontrolluntersuchungen.



Die Fruktosewerte (Abb. 11) liegen dagegen vorwiegend im oberen Normbereich. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der Querschnittsuntersuchungen (Kap. 4.5.1.) und spricht gegen eine Bildung des Carnitins in den Bläschendrüsen.

Zusammenfassend bestätigen die Befunde der Längsschnitterhebungen die Ergebnisse der Querschnittuntersuchungen: Der korrelative Zusammenhang zwischen Carnitin und Spermiendichte zeigt sich gehäuft in einem gemeinsamen Vorkommen hoher/niedriger Carnitinwerte gepaart mit einer hohen/niedrigen Spermiendichte (Fall A und C), oder aber in einem gemeinsamen Kurvenverlauf Carnitin/Spermiendichte in der Art, daß ein Anstieg bzw. Abfall der Carnitinwerte gehäuft mit einem Anstieg bzw. Abfall der Spermiendichte auftritt. Hinsichtlich der Motilität der Spermien (Gesamtmotilität initial), der Fruktose sowie dem Auftreten der Zellen der Samenreifungsreihe/Blickfeld lassen sich keine eindeutigen Beziehungen zum Carnitin feststellen.

5. Diskussion

5.1. Bildungsstätte des Carnitins

Eine definitive Aussage über das freie Carnitin im Seminalplasma als repräsentativer Parameter für die Funktion des Nebenhodens scheint aufgrund der vorliegenden Arbeiten nicht möglich, der Anteil des Carnitins aus der Bläschendrüse nicht eindeutig geklärt (siehe Kap. 2.2.).
Geht man wiederum davon aus, daß das Carnitin nicht im Nebenhoden gebildet, sondern lediglich mit Hilfe eines noch nicht völlig geklärten Transportsystems, ähnlich den Vorgängen in Herz- und Skelettmuskel, vom Nebenhoden vermehrt aufgenommen wird und dementsprechend konzentriert vorliegt, so muß neben Störungen des "Konzentrationsmechanismus" im Nebenhoden auch ein systemischer Carnitinmangel diskutiert werden, wie er von REGITZ et al. (1982) im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild einer kindlichen Carnitin-Mangel-Kardiomyopathie beschrieben wird.

Die von einigen Autoren (FRENKEL et al., 1974; LEWIN et al., 1976) berichtete positive Korrelation zwischen Carnitin und Fruktose ließ signifikant höhere Fruktosewerte der Gruppe 2 gegenüber der Gruppe 1 erwarten (siehe Kap. 2.3. und 2.4.3.). Tatsächlich fand sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied, wobei jedoch Patienten der Gruppe 1 mit niedrigen Carnitin-Werten im Mittel höhere Fruktosewerte vorwiesen. Eine positive Korrelation und die darauf basierende Hypothese, daß ein beachtlicher Teil des Carnitins aus der Bläschendrüse stammt, ist somit fragwürdig.

5.2. Zusammenhang des Carnitingehaltes mit der Spermiendichte und der Motilität.

Die von WETTERAUER und HEITE (1976), sowie von HOOK et al. (1981) angegebene positive Korrelation zwischen dem Carnitingehalt und der Spermiendichte, bestätigt sich im Rahmen dieser Untersuchung in einem hoch signifikanten Ergebnis hinsichtlich der Mittelwertdifferenz der Gruppen 1 und 2.
Entsprechend zeigten sich bei Krankheitsbildern mit niedriger Spermiendichte, wie z.B. dem Klinefelter Syndrom und dem Kryptorchismus, vorwiegend erniedrigte Carnitinwerte (siehe auch Kap. 2.6.).

Die Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen dem Carnitingehalt im Seminalplasma und der Spermienmotilität ist von besonderer Bedeutung. Zum einen ließe sich u.U. mittels "Carnitininhibitoren" die Motilität hemmen, was hinsichtlich der Entwicklung männlicher Contrazeptiva von Bedeutung wäre, zum anderen könnte durch Carnitinsubstitution die Motilität der Spermien und damit möglicherweise die Fertilität in entscheidendem Ausmaß gefördert werden. Die von WETTERAUER und HEITE (1976) beschriebene positive Korrelation scheint jedoch eher durch die gleichzeitig bestehende Korrelation zwischen der Spermiendichte und der Motilität (siehe Kap. 2.4.1.) zustande zu kommen. Während sich Patienten mit einem Carnitinwert $< 4,5$ mg/dl von denen mit einem Carnitinwert $> 10,0$ mg/dl bei konstant gehaltener Dichte < 20 Mill/ml hinsichtlich der Motilität nicht signifikant voneinander unterscheiden ließen, zeigte sich bei Patienten mit einer Dichte < 20 Mill/ml und denen mit einer Dichte > 20 Mill/ml bei konstantem Carnitinwert $< 4,5$ mg/dl ein signifikantes Ergebnis insofern, als bei größerer Spermiendichte auch die Motilität der Spermatozoen besser war. Dadurch werden die Angaben von WETTERAUER und HEITE (1976) sowie von WETTERAUER (1982) hinsichtlich einer eindeutig positiven Korrelation zwischen der Motilität und

signifikant positiven Korrelation zwischen Spermiendichte und Carnitingehalt, eine Normalisierung der postoperativen Carnitinwerte bei gleichzeitig steigender Spermiendichte beobachteten.

5.6. Beziehungen zu weiteren Parametern der andrologischen Diagnostik.

Hinsichtlich sämtlicher übriger von uns erfaßter Parameter (pH, Viskosität, Vitalität, Morphologie etc.) zeigten sich in den Gruppen 1 und 2 überwiegend normale Werte bei nur unbedeutenden Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen. Der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 bezüglich der Häufigkeit von Zellen der Samenreifungsreihe, sollte aufgrund der vorgenommenen Klassifizierung (siehe Kap. 4.3.2.) nicht überinterpretiert werden, zumal sich die Carnitinwerte mit dem Auftreten von Zellen der Samenreifungsreihe nicht vorhersagbar änderten, bzw. konstant blieb. Die Vermutung, daß bei einer Krypto- oder hochgradigen Oligozoospermie mit vielen Zellen der Samenreifungsreihe der Carnitinwert erhöht sei, läßt sich somit nicht bestätigen. Ebensowenig läßt sich aufgrund der hier vorgelegten Befunde der Schluß ziehen, daß bei Krypto- oder Oligozoospermie mit vielen Zellen der Samenreifungsreihe und hohem Carnitinwert eine bessere Prognose bezüglich einer Normalisierung der Spermatozooendichte bestehe.

6. Zusammenfassung

Seit Jahren ist man bemüht, die Bedeutung des Carnitins im Rahmen der andrologischen Diagnostik zu klären. Der Überblick bisheriger Untersuchungen zeigt eine Vielzahl differierender Ergebnisse, die im wesentlichen dadurch mitbedingt sind, daß unterschiedliche Verfahren zur Carnitinbestimmung benutzt wurden, daß das Carnitin zu unterschiedlichen Zeiten post ejakulationem untersucht und/oder mit tiefgefrorenem Samen gearbeitet wurde.
Die Bedeutung zumindest des freien Carnitins im Seminalplasma scheint nicht eindeutig geklärt, Angaben hinsichtlich des Carnitinanteils aus der Bläschendrüse und/oder dem vas deferens sind widersprüchlich. Unsere Ergebnisse sprechen gegen die Bildung des Carnitins in der Bläschendrüse.

Nahezu sämtliche, für die Fertilitätsbestimmung relevanten Parameter zeigten in beiden Extremgruppen dieser Untersuchung ein ähnliches Verteilungsbild mit vorwiegend im Normbereich streuenden Werten. Gravierende Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich dagegen hinsichtlich der Spermiendichte (im Sinne einer positiven Korrelation) und des Volumens (im Sinne einer negativen Korrelation). Bisherige Untersuchungen, der im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeigte signifikante Unterschied hinsichtlich des Testosteronwertes ($p = 0{,}05$), niedrige Carnitinwerte gepaart mit niedriger Spermiendichte bei testikulären Störungen,könnten darüber hinaus auf hormonelle Einflüsse schließen lassen. Letztendlich ist der Carnitinwert ein wichtiger Befund hinsichtlich der Diagnose einer Verschlußaspermie.
Im übrigen lassen sich jedoch nach heutiger Kenntnis aus einem erniedrigten oder erhöhten Carnitinwert keine eindeutigen Schlüsse auf die Fertilität des Mannes im Rahmen einer andrologischen Sprechstunde ziehen.

7. Literaturverzeichnis

Alkony I, Kerner J, Sandor A (1975) The possible role of carnitine-acetyl-transferase in the contracting frog skeletal muscle. FEBS letter 52: 265-268

Böhmer T, Weddington SC, Hansson V (1977) Effect of testosterone proprionate on levels of carnitine and testicular androgen binding protein (ABP) in rat epididymis. Endocrinology 100: 835-838

Böhmer T, Johansen L, Kjekshus E (1978a) Carnitine-Acetyl-Transferase in human spermatozoa and seminal plasma determined by a sensitive radioisotope method. A possible extracellular function? Int J Androl 1: 262-269

Böhmer T, Hoel P, Purvis K, Hansson V (1978b) Carnitine levels in human accessory sex organs. Arch Androl 1: 53-59

Böhmer T, Johansen L (1978c) Inhibition of sperm maturation through intervention of the carnitine system. Int J Androl 2: 565-573

Böhmer T, Sar M, Stumpf WE, Hansson V (1979) Autoradiographic study of the [^{3}H] carnitine distribution in rat epididymis. Int J Androl 2: 62-73

Böhmer T, Johansen L, Kjekshus E (1980) Carnitine in the epididymis and in the spermatozoa: physiological aspects and clinical applications. In: Serio M, Martini L (eds): Animal Models in Human Reproduction. Raven Press, New York, pp 191-207

Bremer J (1977) Carnitine and its role in fatty acid metabolism. Trends Biochem Sci 2: 207-209

Brooks DE, Hamilton DW, Mallek AH (1974) Carnitine and glycerylphosphoryl-choline in the reproductive tract of the male rat. J Reprod Fert 36: 141-160

Brooks DE (1979) Carnitine, acetylcarnitine and the activity of carnitine acyltransferases in seminal plasma and spermatozoa of men, rams and rats. J Reprod Fert 56: 667-673

Brown JS (1976) Varicocelectomy in the subfertile man: A ten-year experience with 295 cases. Fertil Steril 27: 1046-1053

Casillas ER (1972) The distribution of carnitine in male reproductive tissues and it's effect on palmitate oxidation by spermatozoal particles. Biochem Biophys Acta 280: 545-551.

Casillas ER (1973) Accumulation of carnitine by bovine spermatozoa during maturation in the epididymis. J Biol Chem 248: 8227-8232

Casillas ER, Erickson BJ (1975a) The role of carnitine in spermatozoan metabolism: substrate-induced elevations in the acetylation state of carnitine and coenzyme A in bovine and monkey spermatozoa. Biol Reprod 12: 275-283

Casillas ER, Erickson BJ (1975b) Studies on carnitine synthesis in the rat epididymis. J Reprod Fert 44: 287-291

Casillas ER, Chaipayungpan S (1979) The distribution of carnitine and acetylcarnitine in the rabbit epididymis and the carnitine content of rabbit spermatozoa during maturation. J Reprod Fert 56: 439-444

Danks S, Chapell J (1975) Acetyl-carnitine metabolism in blowfly flight muscle mitochondria. FEBS letter 59: 230-233

Dop van C, Hutson SM, Lardy HA (1977) Pyruvate metabolism in bovine epididymal spermatozoa. J biol Chem 252: 1303-1308

Fahimi F, Bieber L, Lewin LM (1981) The sources of carnitine in human semen. J Androl 2: 339-342

Freischem EW, Goldmann DB, Hanker JP, Schneider HPG, Nieschlag E (1982) Charakteristika der Fertilität des Mannes. Dtsch med Wschr 107: 486-491

Frenkel G, Petersen RN, Davis JE, Freund M (1974) Glycerylphosphorylcholine and carnitine in normal human semen and in postvasektomy semen: Differences in concentration. Fertil Steril 25: 84-87

Frenkel G, Lewin LM (1979) Investigations on carnitine derivatives in human seminal fluid. Int J Androl 2: 299-307

Geer BW, Newburg RW (1970) Carnitine acetyl transferase and spermatozoan development in Drosophila melanogaster. J Biol Chem 245: 71-79

Hamilton DW, Olson GE (1976) Effects of carnitine on oxygen uptake and utilization of (U-^{14}C) palmitate by ejaculated bull spermatozoa. J Reprod Fert 46: 195-202

Hartree EF, Mann T (1959) Plasmalogen in ram semen, and its role in sperm metabolism. Biochem J 71: 423-434

Hartree EF, Mann T (1961) Phospholipids in ram semen: metabolism of plasmalogen and fatty acids. Biochem J 80: 464-476

Heite HJ, Wetterauer U (1976) Eine empfehlenswerte Methode zur gleichzeitigen enzymatischen Bestimmung von Citrat und Fruktose im Seminalplasma. Akt Dermatol 2: 239-248

Heite HJ (1977) Klinische Bedeutung der Untersuchung des Seminalplasma. Fortschr Fert Forsch 8: 179-181

Hinton BT, Snoswell AM, Setchell BP (1979) The concentration of carnitine in the luminal fluid of the testis and epididymis of the rat and some other mammals. J Reprod Fert 56: 105-111

Hook B, Adam W, Deichsel G (1981) Zum Aussagewert von Carnitin und Citratbestimmung im Seminalplasma. In: Schirren C, Mettler L, Semmle K (eds): Grosse, Berlin (Fortschr Fert Forsch 8) pp 156-161

Hutson S, Van Dop C, Lardy H (1977) Mitochondrial metabolism of pyruvate in bovine spermatozoa. J biol chem 252: 1309-1315

Johansen L, Böhmer T (1978) Carnitine-binding related supressed oxygen uptake by spermatozoa. Arch Androl 1: 321-324

Johansen L, Böhmer T (1979) Motility related to the presence of carnitine/acetyl-carnitine in human spermatozoa. Int J Androl 2: 202-210

Jungermann K, Möhler H (1980) Biochemie. Springer, Berlin heidelberg New York

Kohengkul S, Tanphaichitr V, Muargmun V, Tanphaichitr N (1977) Levels of L-carnitine and L-O-acetylcarnitine in normal and infertile human semen: a lower level of L-O-acetylcarnitine in infertile semen. Fertil Steril 28: 1333-1337

Lewin LM, Beer R, Lunenfeld B (1976) Epididymis and seminal vesicle as sources of carnitine in human seminal fluid: the clinical significance of the carnitine concentration in human seminal fluid. Fert Steril 27: 9-13

Lewin LM, Holzman G, Fahimi F, Choi Y, Bieber LL (1979) Carnitine acyl esters of human semen. Int J Androl 2: 542-548

Lewin LM, Orenstein H, Nebel L, Emaus R (1981a) Bioautography of carnitine derivatives: Compounds in human semen possessing biological activity for a carnitine requiring mutant of the yeast, Torulopsis Bovina. Clin Biochem 14: 305-308

Lewin LM, Shale DP, Weissenberg R, Soffer Y (1981b) Carnitine and acylcarnitine in semen from azoospermic patients. Fertil Steril 36: 214-218

Lundquist F (1949) Aspects of biochemistry of human semen. Acta phys Scand 19 Supp 66

Mann T (1946) Studies of metabilism of semen. Fructose as a normal constituent of seminal plasma. Site of formation and function of fructose in semen. Biochem J 40: 481-491

Mann T (1951) Chemical methods in the analysis in evaluation of semen. Proc Soc Stud Fertil 3: 50-51

Marquis NR, Fritz JB (1965) Effects of testosterone on the distribution of carnitine, acetyl-carnitine and carnitine-acetyltransferase, in tissues of the reproductive system of the male rat. J Biol Chem 240: 2197-2200

Marquis NR, Fritz JB (1966) Enzymological determination of free carnitine concentrations in rat tissues. J Lipid Res 5: 184-187

Milkowski AL, Babcock DF, Caroly HA (1976) Activation of bovine epididymal sperm respiration by caffeine. It's transient nature and relationship to the utilisation of acetylcarnitine. Arch Biochem Biophys 176: 250-251

Mitchell ME (1978) Carnitine metabolism in human subjects. Am J Clin Nutr 31: 293-294

Pearson DJ, Tubbs K, Chase JFA (1974) Carnitine and Acylcarnitine. In: Bergmeyer HU (ed): Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie Weinheim Bergstraße, 3rd edn, pp 1806-1812

Regitz V, Hodach RJ, Shug AL (1982) Carnitin-Mangel: Eine behandelbare Ursache kindlicher Kardiomyopathien. Klin Wschr 60: 393-400

Schanbacher BB, Gomes WR, Vandemark NL (1974) Testicular carnitine acetyltransferase activity and serum testosterone levels in developing and cryptorchid rats. J Reprod Fert 41: 435-440

Schieferstein G, Kasseckert H (1982) Spermatologic results preceding and following varicocele surgery. In: Jecht EW, Zeitler E (eds): Varicocele and male infertility. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 186-191

Schirren C (1982) Praktische Andrologie. 2nd edn. S Karger, Basel

Soufir JC, Marson J, Jouannet P (1981) Free L-carnitine in human seminal plasma. Int J Androl 4: 388-397

Stauber M (1979) Psychosomatik der sterilen Ehe. Grosse, Berlin

Storey BT, Keyhani E (1974) Energy metabolism of spermatozoa. II. Comparison of pyruvate and fatty acid oxidation by mitochondria of rabbit epididymal spermatozoa. Fertil Steril 25: 857-864

Suter DAI, Holland MK (1979) The concentrations of free L-carnitine and L-O-acetyl-carnitine in spermatozoa and seminal plasma of normal, fresh and frozen human semen. Fertil Steril 31: 541-544

Tanphaichitr N (1977) In vitro stimulation of human sperm motility by acetyl-carnitine. Int J Fertil 22: 85-91

Urry RL, Meddleton RG (1980) Correlation between human sperm motility scores and semen carnitine levels. Fertil Steril 34: 306-307

Vernon RG, Go VLN, Frit IB (1971) Studies on spermatogenesis in rats. II. Evidence that carnitine acetyltransferase is a marker enzyme for the investigation of germ cell differantiation. Can J Biochem 49: 761-767

Wetterauer U, Heite HJ (1976) Der Carnitin-Gehalt im Sperma - ein Parameter für die Nebenhodenfunktion. Akt Dermatol 3: 93-103

Wetterauer U, Heite HJ (1978) Carnitine in seminal fluid as parameter for the epididymal function. Andrologia 10: 203-210

Wetterauer U, Heite HJ (1980) Carnitine in seminal plasma: it's significance in diagnostic andrology. Arch Androl 4: 137-143

Wetterauer U (1982) Über die Bedeutung einer biochemischen Analyse für die Beurteilung eines Ejakulates. Akt Dermatol 8: 183-188

Meirose
Heinz

Erhebungsbogen zur Job-Nr. 0671/1502/1/2 (1981)
(keine Angabe: Kästchen leer)

A	Identifikation einer Lochkarte		
A 1	laufende Nummer des Patienten	1-4	☐☐☐☐
A 2	Ejakulat-Nr. dieses Pat. innerhalb dieser Studie (Karten-Nr. innerhalb d. Pat.)	5	☐
B	Gesamtzahl der Ejakulate dieses Pat. innerhalb dieser Studie	6	☐
C	Geburtsdatum	7-12	☐☐☐☐☐☐
D	Untersuchungsdatum	13-18	☐☐☐☐☐☐
E	Spermatologischer Untersuchungsbefund		
E 1	K a r e n z	19-20	☐☐
E 2	Makroskopisch		
E 2.1	Volumen: ml	21-22	☐☐
E 2.2	pH	23-24	☐☐
E 2.3	Verflüssigungszeit 0=normal 1=verlängert 2=verkürzt	25	☐
E 2.4	Viskosität 0=normal 1=erhöht 2=verringert	26	☐
E 3	Mikroskopisch		
E 3.1	Spermiendichte Mill/ml	27-29	☐☐☐
E 3.2	Gesamtzahl d. Spermien: Mill	30-33	☐☐☐☐
E 3.3	Verteilung / Bf. Spermienmenge 0=keine 1=vereinzelt 2=mehr als vereinzelt	34	☐

E 3.4	Verteilung / Bf. Spermienbeweglichkeit 1=unbeweglich 2=beweglich	35	☐
E 3.5	Samenreifungsreihe 0=keine 1=ganz vereinzelt 2=vereinzelt 3=einige 4=viele	36	☐
E 3.6	Gesamt-Motilität initial	37-38	☐☐
E 3.7	Progressive Motilität	39-40	☐☐
E 3.8	Vitalität %	41-42	☐☐
E 3.9	Rundzellen (pro Gesichtsfeld) 9= viele (9 und mehr)	43	☐
E 4	Morphologie		
E 4.1	normomorph %	44-45	☐☐
E 4.2	Leukocyten 0=keine 1=ganz vereinzelt 2=vereinzelt 3=einige 4=viele	46	☐
E 4.3	Erythrozyten 0=keine 1=vorhanden	47	☐
E 5	Akzessorische Sekretion		
E 5.1	Initialfruktose µg/ml	48-51	☐☐☐☐
E 5.2	Carnitin mg/dl	52-54	☐☐☐
E 5.3	Citrat mg/dl	55-58	☐☐☐☐
F	Histologie		
F 1	Histologie bei normogonadotrop. 0=nein 1=einseitig 2=beidseitig	59	☐

F 2 Reifungshemmung 60 ☐
0=keine Reifungshemmung
1=Reifungshemmung 1. Grd.
2= 1.-2.Grd.
3= 2. Grd.
4= 2.-3.Grd.
5= 3. Grd.
6=absolute Hodenatrophie

G Hormonstatus

G 1 Gonadotrope Hormone

G 1.1 LH basal (norm=40-60 µml) 61 ☐
1=hypogonadotrop
2=normo
3=hyper

G 1.2 LH stimuliert (200-400 µml) 62 ☐
1=hypogonadotrop
2=normo
3=hyper

G 1.3 FSH basal 63 ☐

G 1.4 FSH stimuliert 64 ☐

G 2 Testosteron 65-66 ☐☐

G 3 Prolactin 67-68 ☐☐
(normal 2-15 NG/ML bezogen auf
MRC Standard 71/222)

H Diagnose
0=nein
Komb. innerh. eines Kästchens durch Addition

H 1 1=nur Varikozele 69 ☐
2=nur Hydrozele
4=nur Retentio Testis
(Kryptorchismus, Ektopia testis)

H 2 1=Orchitis 70 ☐
2=akute Epididymitis
4=chron. Epididymitis

H 3 1=Allgemeininfektion 71 ☐
2=sonstige entzündliche
Genitalerkrankung
(z.B. Samenwegsinfekt)
4=andere Ursachen (Verschluß im Samen
ableitenden System etc.)

H 4 1=Trauma
2=Tumor
4=Sertoli-Zell-Syndrom
72 ☐

H 5 1=nur Nikotin
2=nur Alkohol
3=beides
73 ☐

H 6 1=Medikamente
2=Strahlenschäden
4=exogene Noxen anderer Art
74 ☐

I Therapie
0=nein
Komb. innerh. eines Kästchens durch Addition

I 1 1=Antibiotika
2=Kallikrein
4=Vitamin E
75 ☐

I 2 1=Mesterolon (PROVIRON)
2=sonstige Hormone
76 ☐

I 3 1=Cytostatika
2=andere Medikamente
4=Operation
77 ☐

Lebenslauf

Am 19.08.1951 wurde ich, Heinz Meirose, als Sohn des Karl Heinz Meirose, technischer Angestellter, und der Dorothea Meirose, geborene Renkel, Hausfrau, in Essen geboren.

1958	-	1962	Besuch der Volksschule in Essen
1962	-	1967	Richard Schirrmann Realschule in Essen, Abschluß mittlere Reife.
1967	-	1970	Bischöfliches Gymnasium am Stoppenberg in Essen, Abschluß Abitur.
1970	-	1972	Ziviler Ersatzdienst im Westf. Institut für Jugendpsychiatrie und Heilpädagogik / Hamm
1972	-	1978	Studium der Psychologie in Tübingen, Abschluß Diplom
		1981	Heirat mit der Krankengymnastin Carola Gleichauf, 1 Kind
1977	-	1983	Studium der Humanmedizin in Tübingen
1983	-	1984	Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Reutlingen
7.	5.	1984	Staatsexamen.

Druck Köhler Tübingen